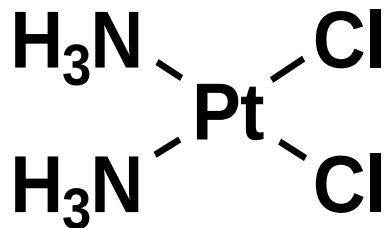


白金錯体の開発



シスプラチン (1965)

Barnet Rosenberg

大腸菌に対する電場の影響

白金電極

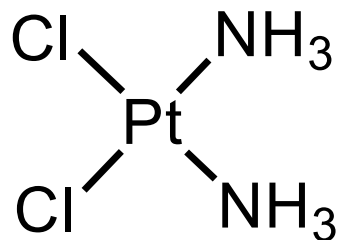


大腸菌の分裂障害

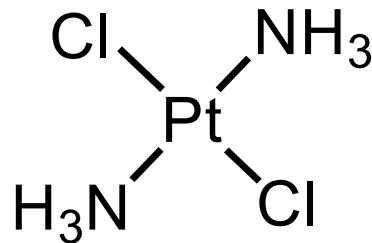
肺がん, 頭頸部がん, 食道がん
胃がん, 膀胱がん, 前立腺がん
骨肉腫, 卵巣がん...

腎毒性
悪心・嘔吐

マウス実験腫瘍に著効



cis



trans

幾何異性

(SP-4-2)-diamminedichloroplatinum (II)

抗腫瘍活性

なぜシス体だけ？

DNAとの結合様式の相違

錯体の形, 混成軌道

配位子交換反応

※2012年2月改訂(第17版)

※2011年2月改訂

貯法	室温・遮光保存
使用期限	容器および外箱に記載

抗悪性腫瘍剤

毒薬・処方せん医薬品*

シスプラチン点滴静注10mg「マルコ」

シスプラチン点滴静注25mg「マルコ」

シスプラチン点滴静注50mg「マルコ」

シスプラチン点滴静注

日本標準商品分類番号

8 7 4 2 9 1

	シスプラチン 点滴静注10mg 「マルコ」	シスプラチン 点滴静注25mg 「マルコ」	シスプラチン 点滴静注50mg 「マルコ」
承認番号	22100AMX 01616	22100AMX 01617	22100AMX 01618
薬価収載	2009年9月		
販売開始	1994年11月		
効能追加	2012年2月		

※※

CISPLATIN for I.V. infusion 10mg 「MARUKO」

CISPLATIN for I.V. infusion 25mg 「MARUKO」

CISPLATIN for I.V. infusion 50mg 「MARUKO」

〔警告〕

- (1) 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。

適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。

また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

- (2) 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

- (1) 重篤な腎障害のある患者
[腎障害を増悪させることがある。また、腎からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現することがある。]
- (2) 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

〔組成・性状〕

1バイアル中 シスプラチン含量	pH	浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	外観
10mg/20mL	2.0~5.5	約1	無色~微黄色 澄明の注射液
25mg/50mL			
50mg/100mL			

添加物として等張化剤(塩化Na)、pH調節剤(塩酸)を含有する。



投与を繰り返す。

C法：シスプラチンとして25~35mg/m²(体表面積)を1日1回投与し、少なくとも1週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

D法：シスプラチンとして10~20mg/m²(体表面積)を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

E法：シスプラチンとして70~90mg/m²(体表面積)を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

F法：シスプラチンとして20mg/m²(体表面積)を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

G法：シスプラチンとして100mg/m²(体表面積)を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、A~G法の投与量は疾患、症状により適宜増減する。

H法：シスプラチンとして75mg/m²(体表面積)を1日1回投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1クールとし、投与を

(7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

(8) 小児（「小児等への投与」の項参照）

(9) 長期間使用している患者

〔腎障害、骨髄抑制等が強くあらわれ、遷延性に推移することがある。〕

※※ 2. 重要な基本的注意

(1) 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状がほとんど全例に起こるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。

(2) 急性腎不全等の腎障害、骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（腎機能検査、血液検査、肝機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。なお、フロセミドによる強制利尿を行う場合には腎障害、聴器障害が増強されることがあるので、輸液等による水分補給を十分に行うこと。

(3) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

(4) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること（「小児等への投与」の項参照）。

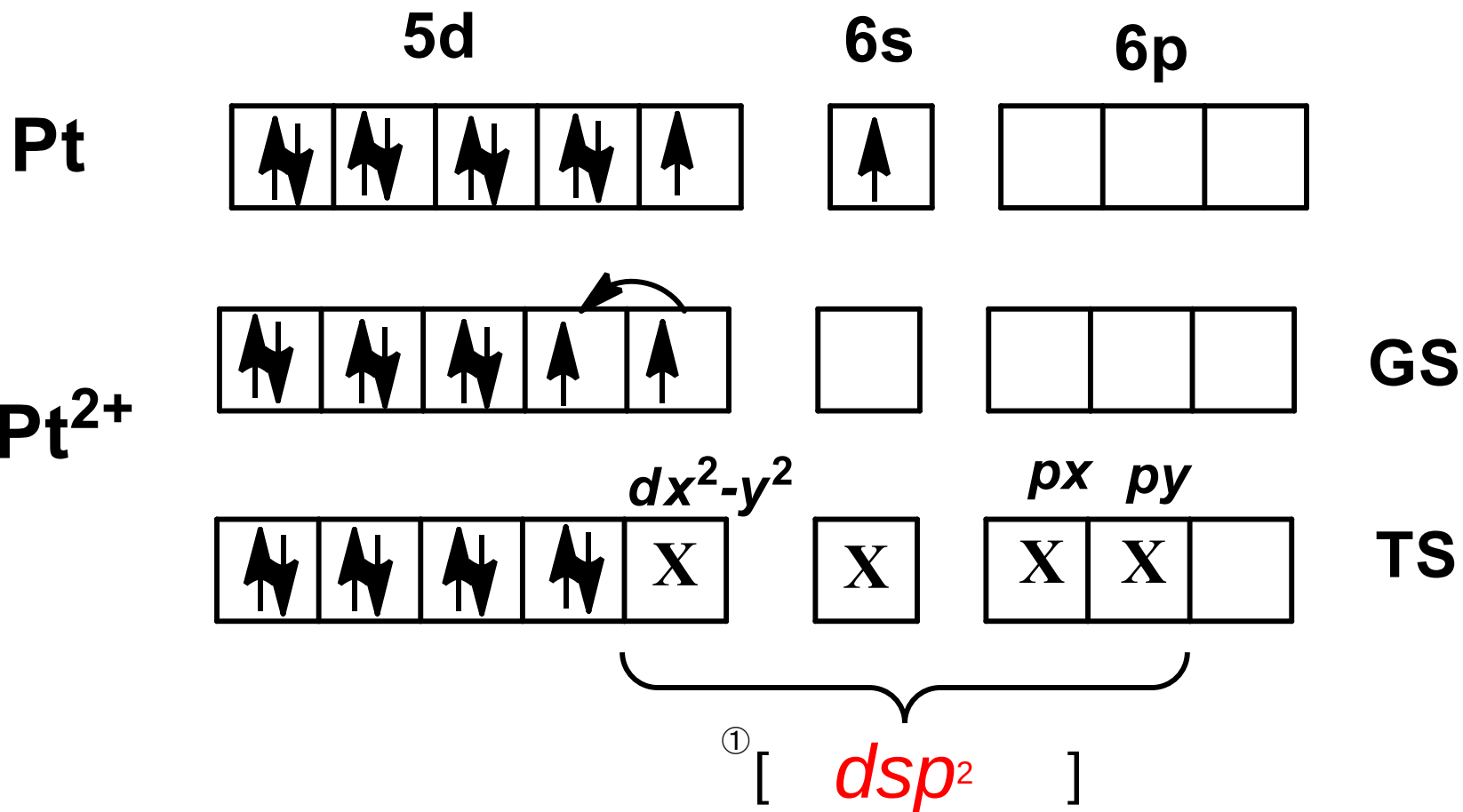
(5) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

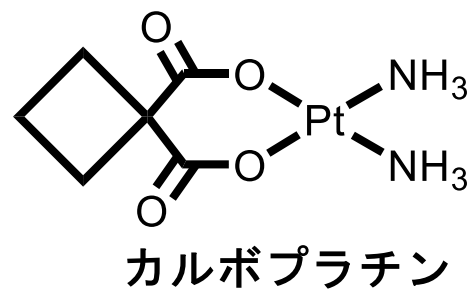
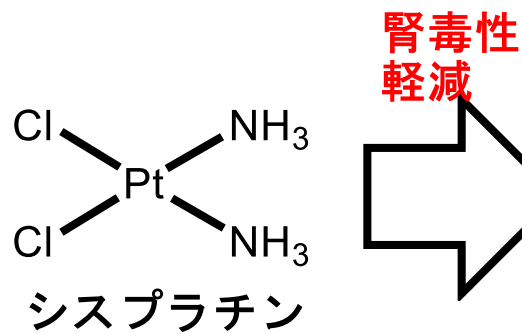
(6) 本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用についても考慮すること。

Ptの電子配置

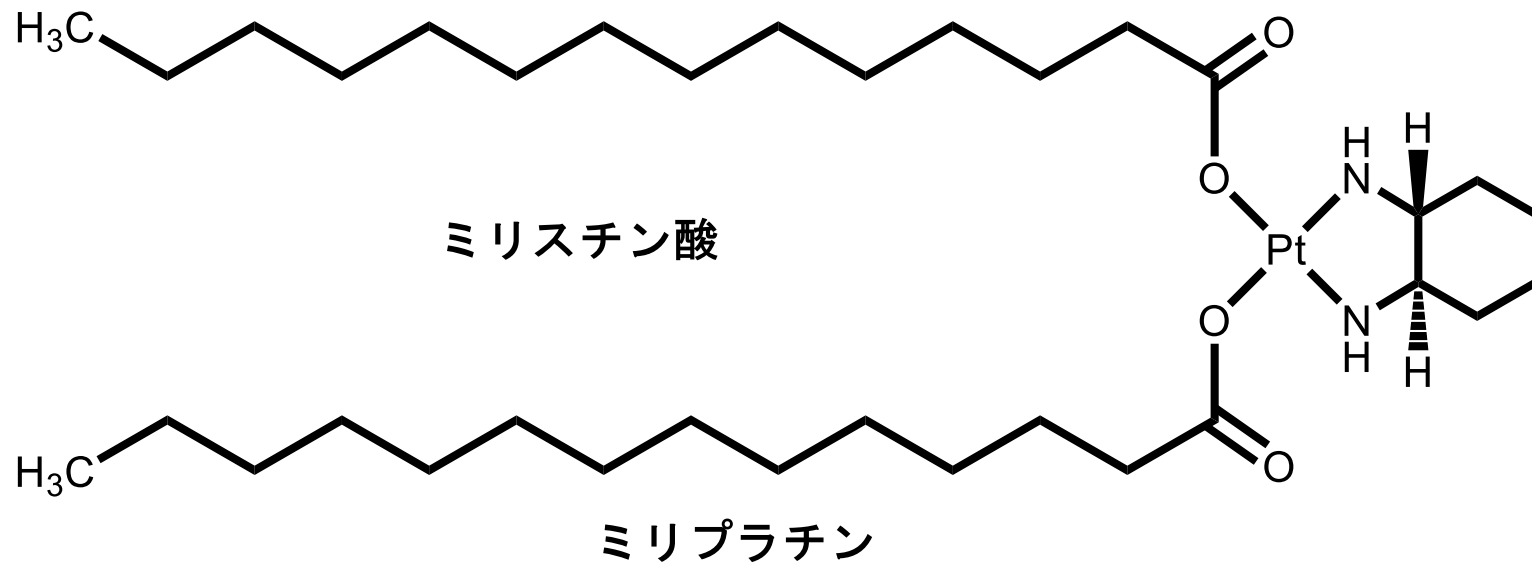
· · · 3s 3p 4s 3d 4p 5s 4d 5p 6s 4f 5d 6p · · ·

	1s	2s	2p	3s	3p	3d	4s	4p	4d	4f	5s	5p	5d	5f	6s	6p
71 Lu	1s . . . 5p 68 よく似た軌道エネルギー 4d & 5s 5d & 6s 5d & 4f 6d & 5f												1		2	
72 Hf													2		2	
73 Ta													3		2	
74 W													4		2	
75 Re													5		2	
76 Os	6		2													
77 Ir	7		2													
78 Pt	9		1													
79 Au	10		1													

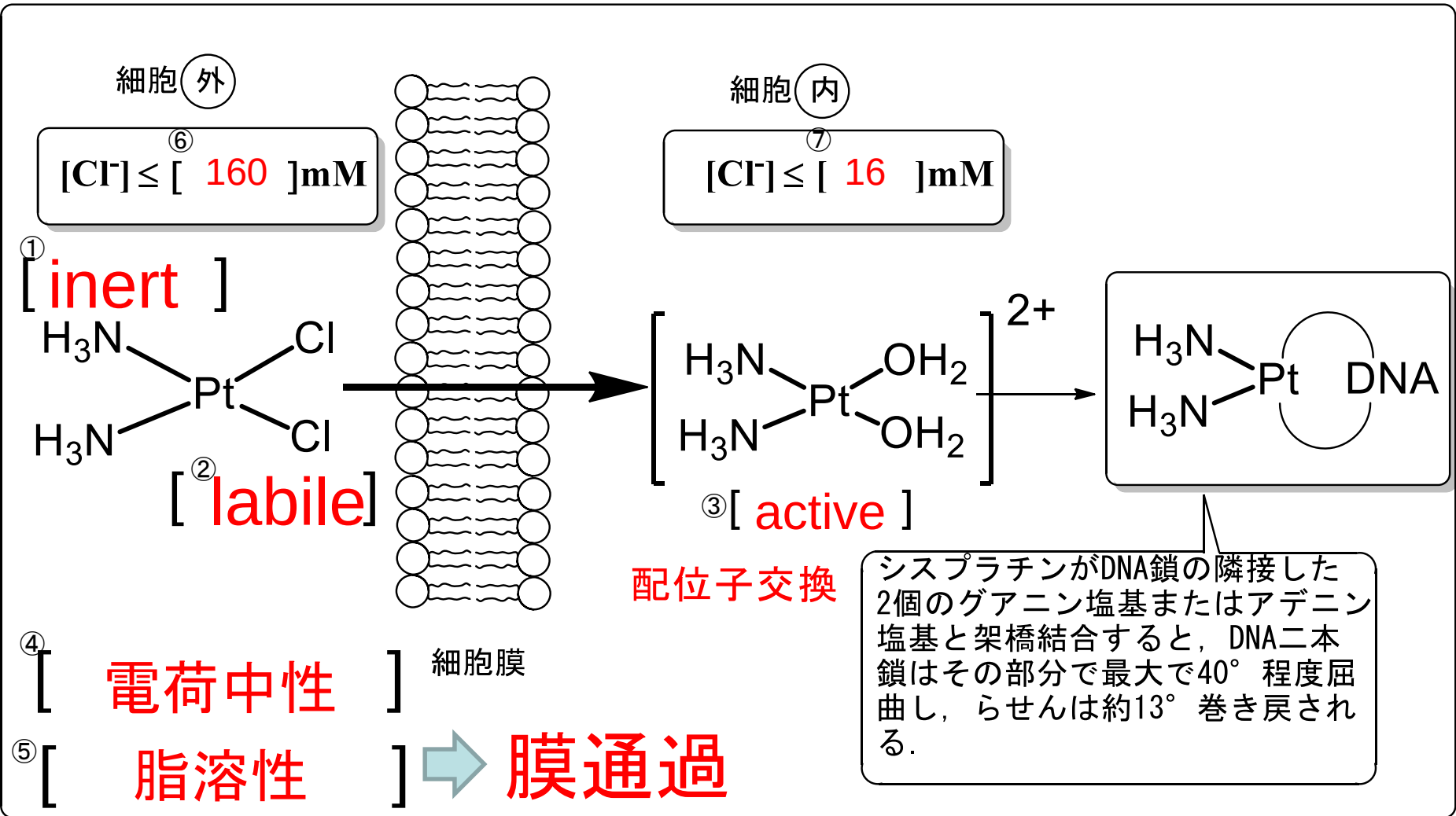




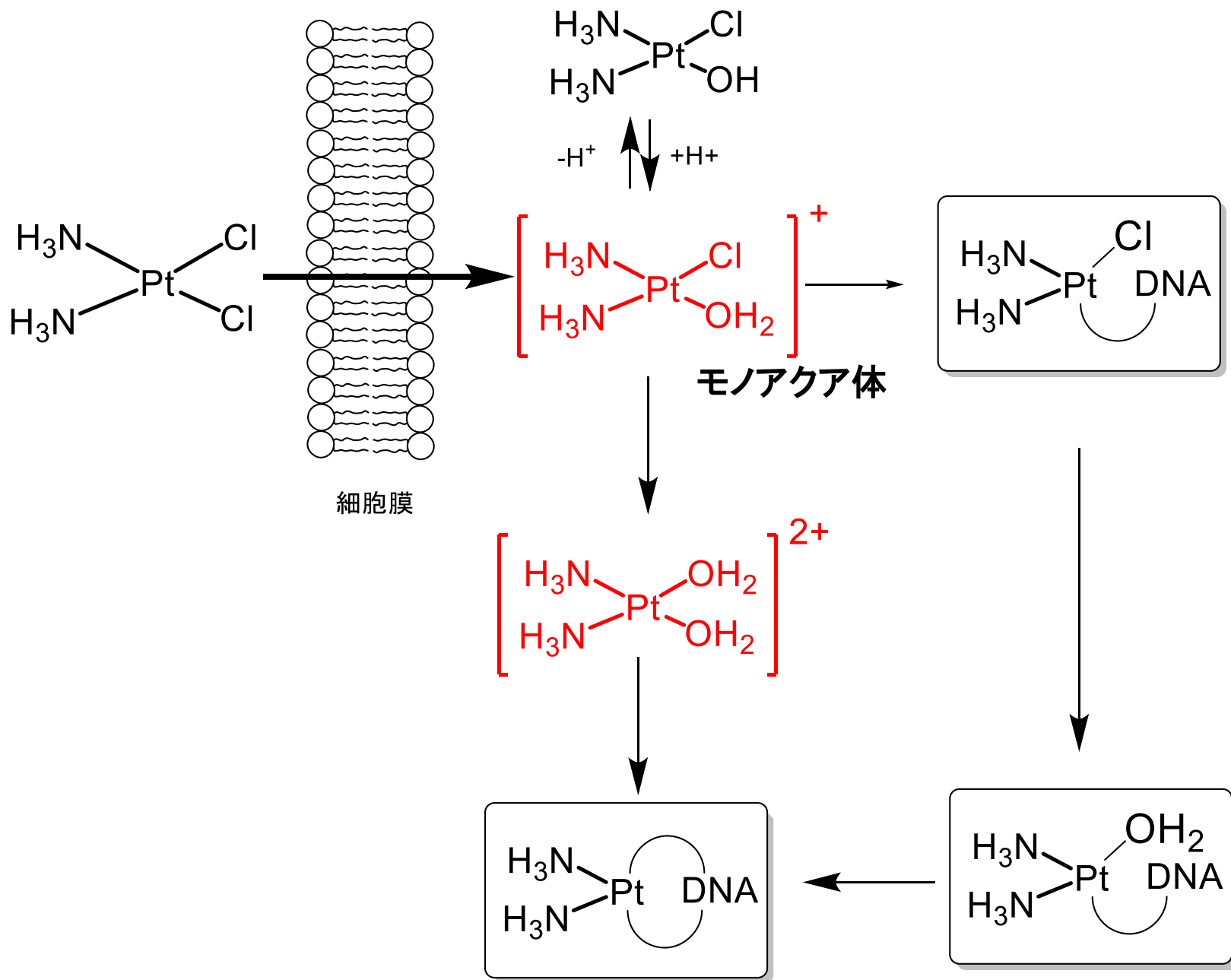
耐性株にも
有効



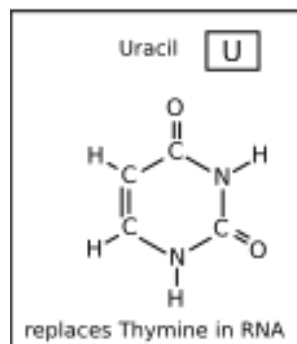
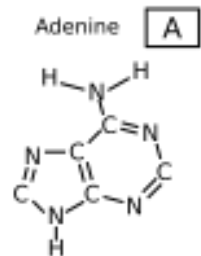
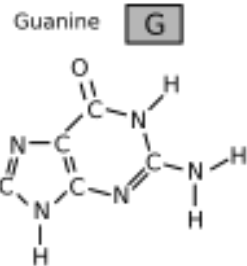
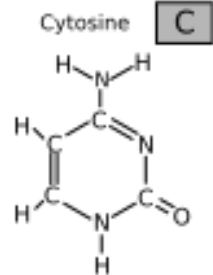
化学療法に使われる白金錯体



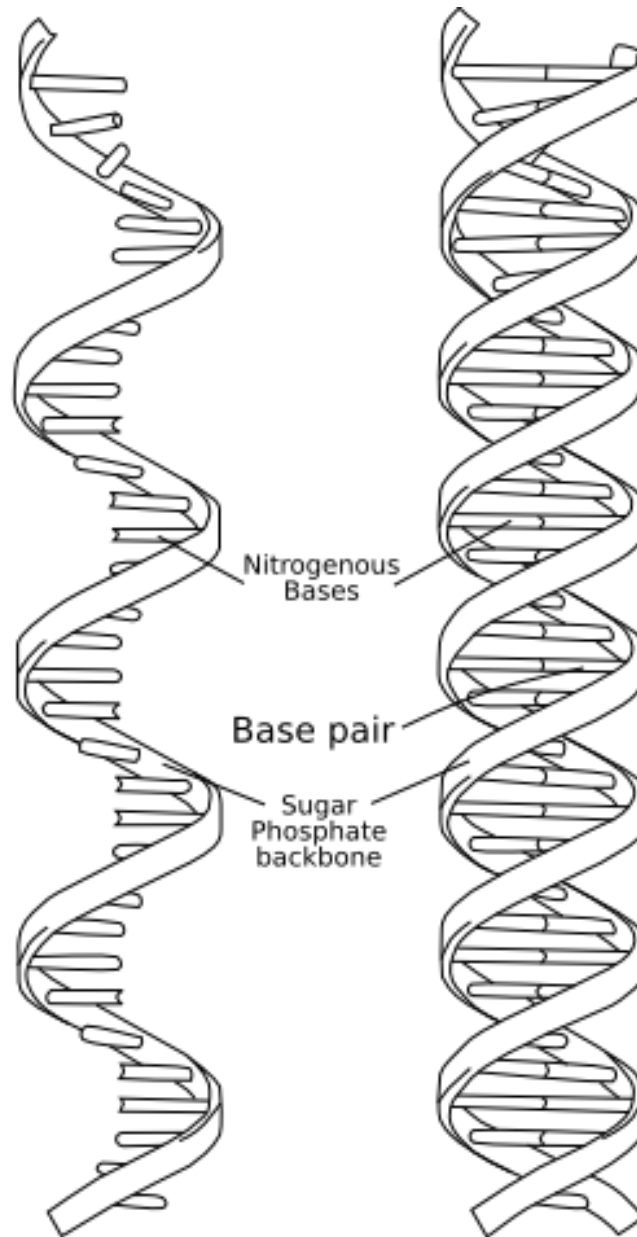
(追加) Passive transport (受動輸送) の場合



DNA, RNA



Nitrogenous
Bases

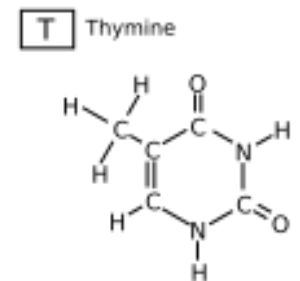
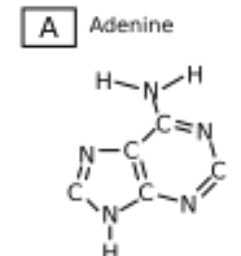
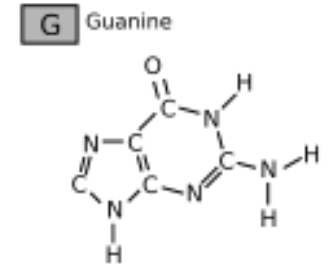
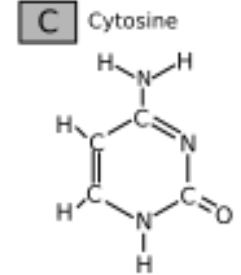


RNA

Ribonucleic acid

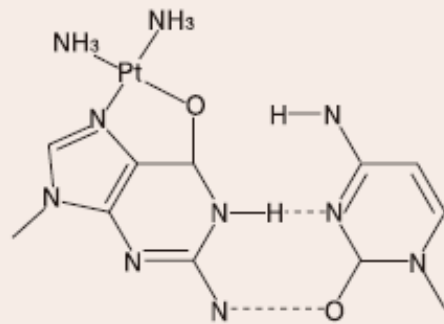
DNA

Deoxyribonucleic acid

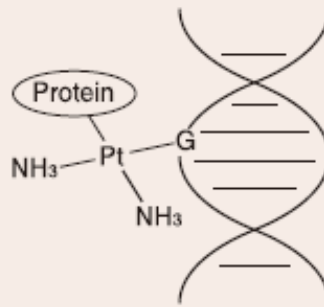


Nitrogenous
Bases

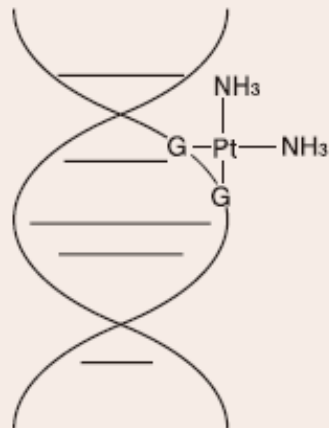
DNA とシスプラチンの結合様式



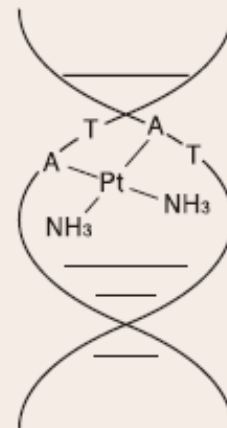
1DNA塩基に対する2官能基性結合



DNA-蛋白質架橋



1本鎖内架橋



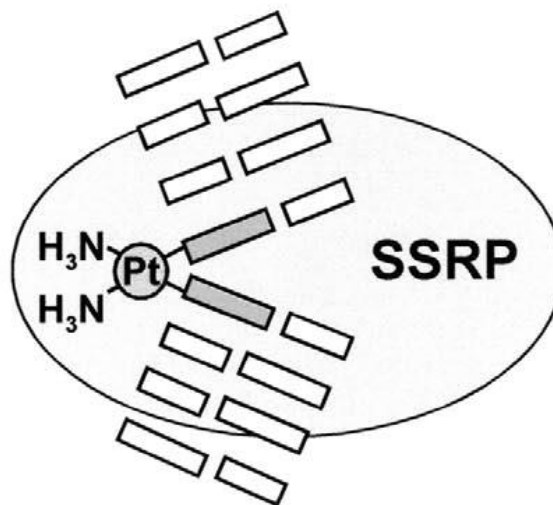
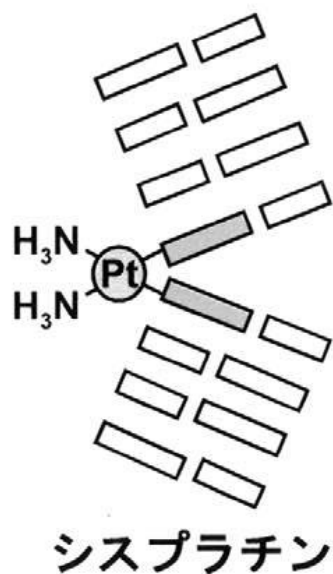
2本鎖間架橋

ブリストール・マイヤーズ(株)ホームページより転載

<http://www.bms.co.jp/medical/phbp/8.html>

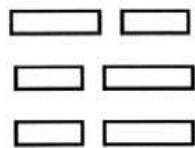
1, 2-架橋

- ① 隣り合った核酸塩基と配位子交換
- ② $\text{H}_2\text{O} \longleftrightarrow \text{核酸塩基 (G, A)}$

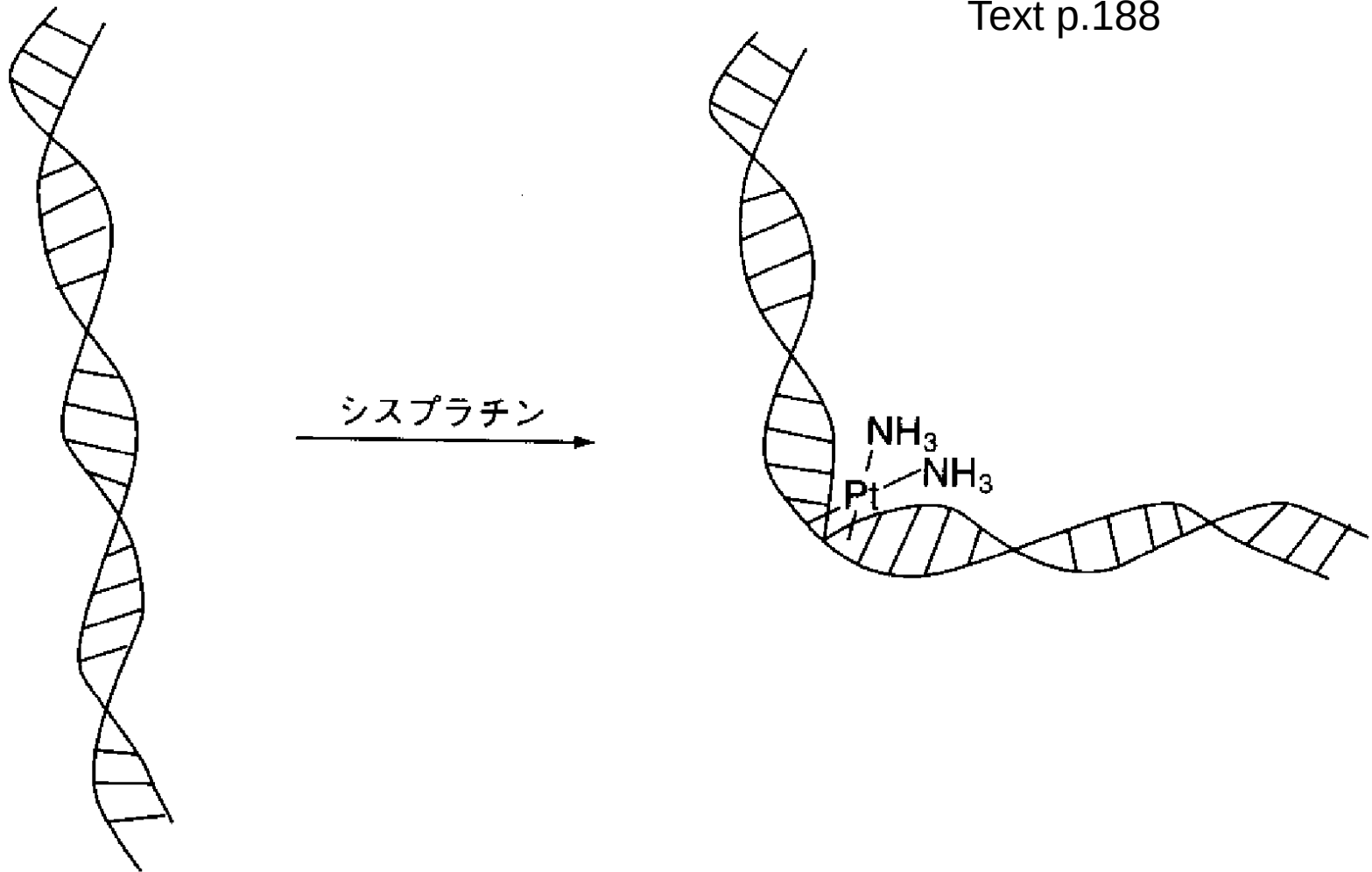


修復

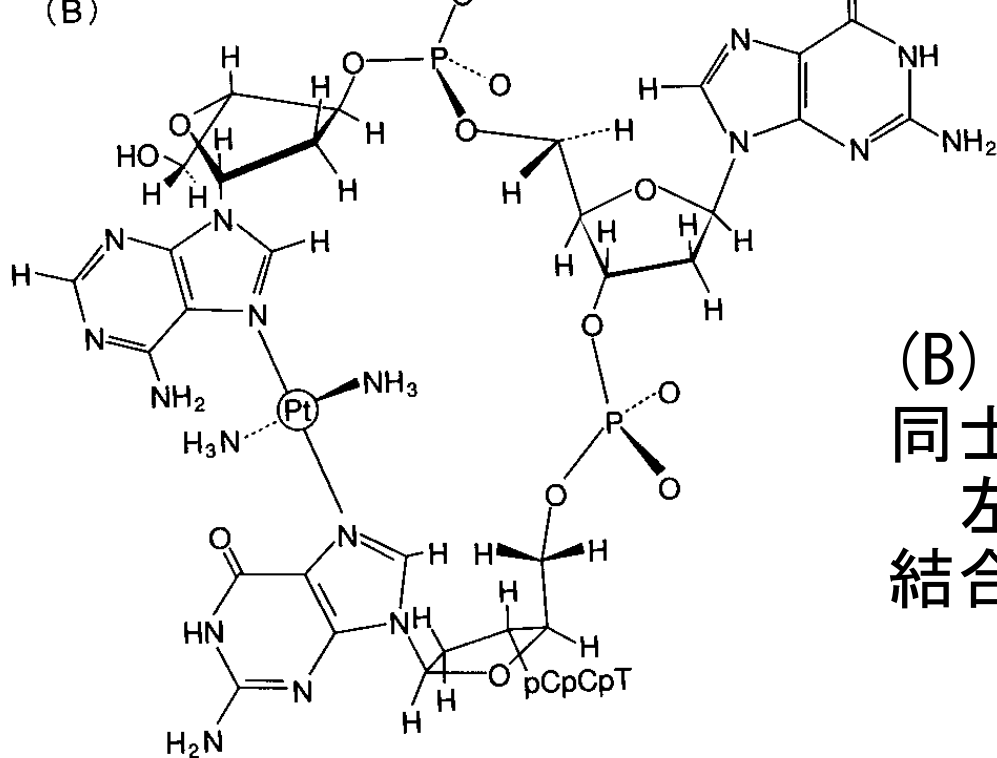
SSRP = structure-specific recognition protein
(DNAの歪みを認識するタンパク質)



DNA

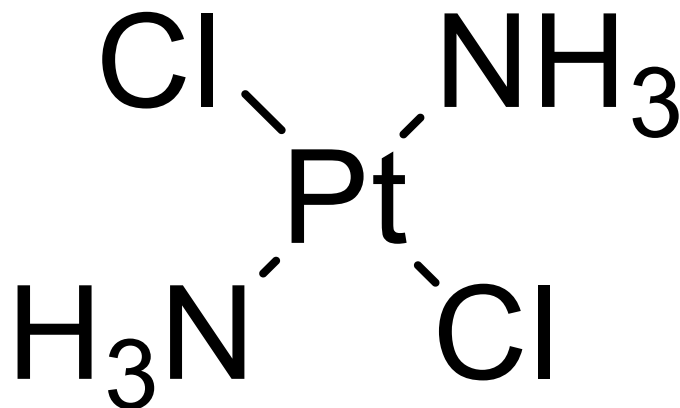
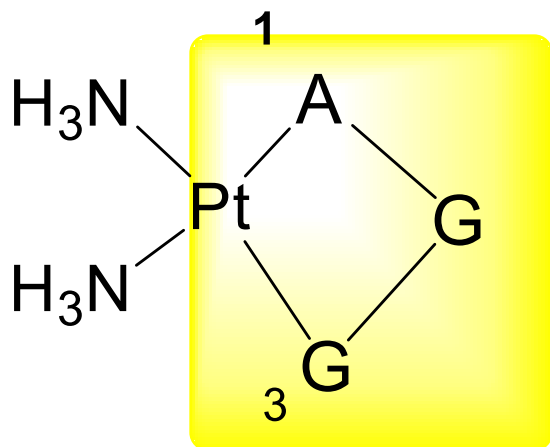


シスプラチンの結合によりDNAの受ける
構造の変化



(B) トランス異性体は隣接
同士を架橋することはない
左図の場合 1, 3-架橋
結合している

1, 3-架橋



1,3-架橋の場合は,
DNAの高次構造には
影響を及ぼさない

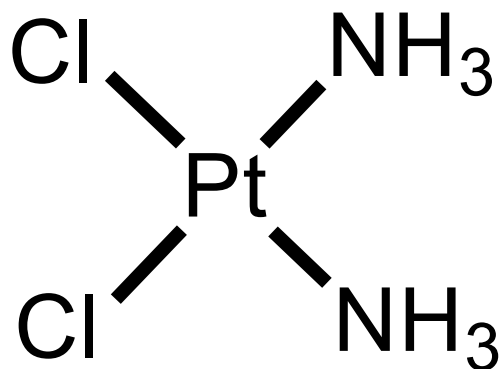


細胞増殖を阻害せず, 抗腫瘍活性を示さない

cis

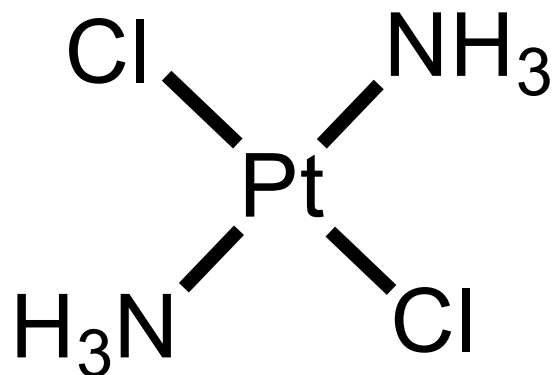
Instrand cross-link

①
[1, 2]-架橋 (DNA高次構造に変化をもたらす)



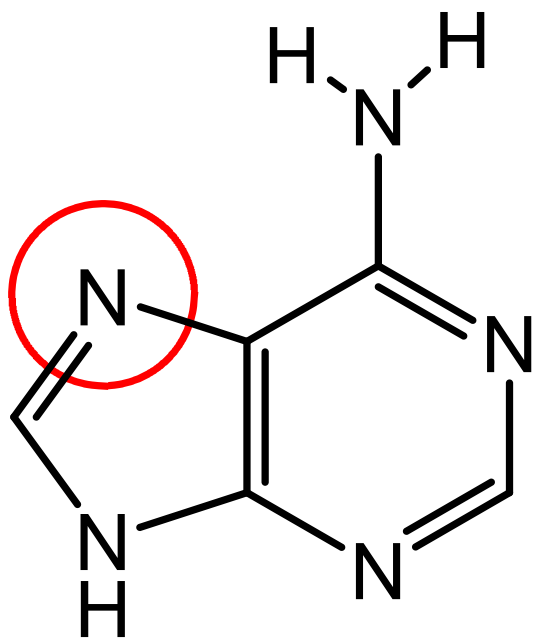
trans

②
[1, 3]-架橋 (高次構造に影響なし)

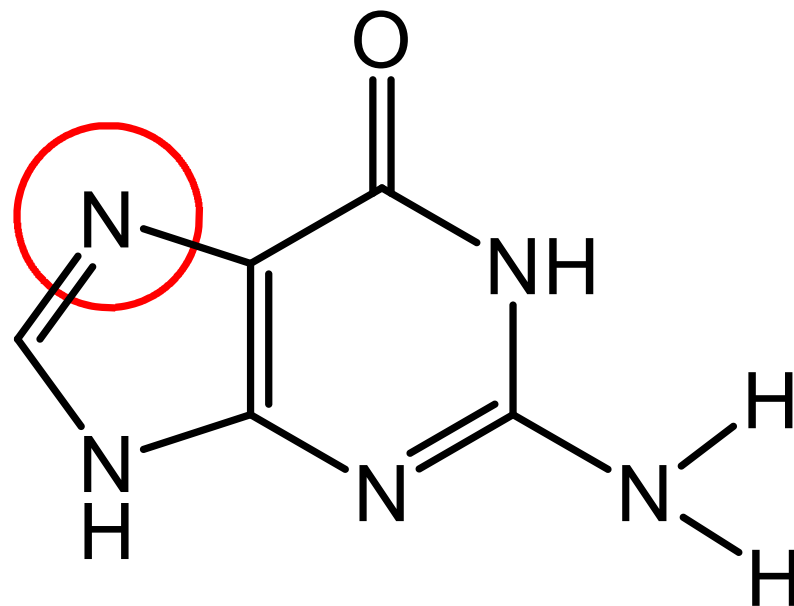


核酸塩基の配位原子

① [7] 位 ② [窒素] 原子



adenine (A)



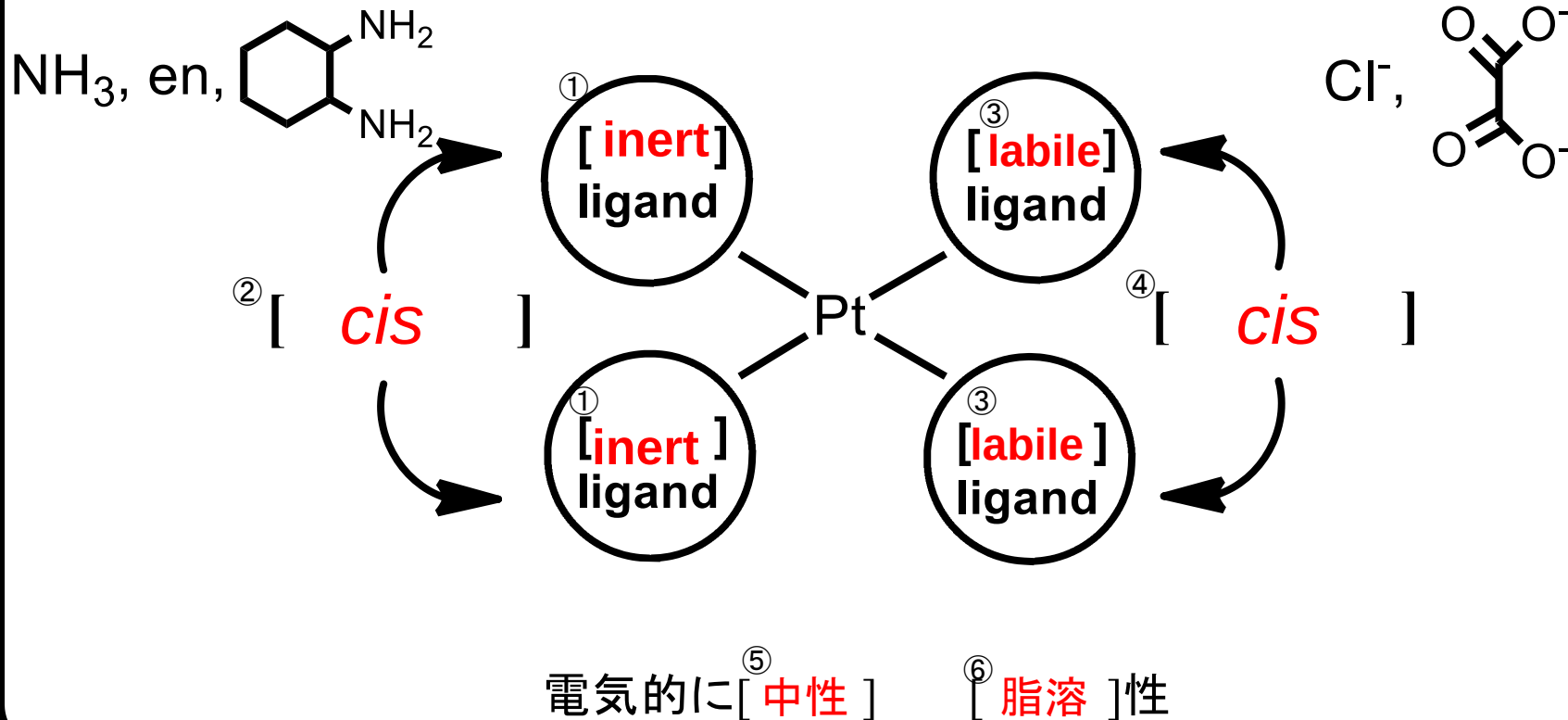
guanine (G)

SAR (Structure activity relationship)

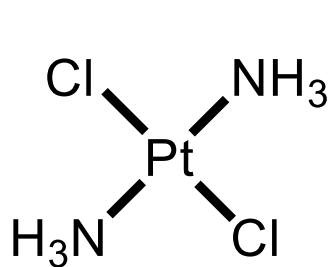
構造活性相関

単座・2座配位子
(容易に置換されない)

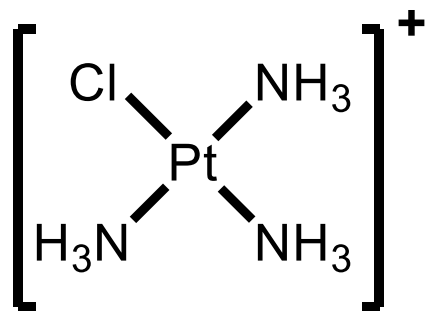
単座・2座配位子
(容易に置換される)



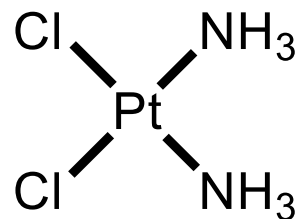
(1)化合物1, 2には抗腫瘍活性はないが,
化合物3, 4には抗腫瘍活性がある



化合物1



化合物2



化合物3

シスプラチン

[PtCl₂(en)]

化合物4

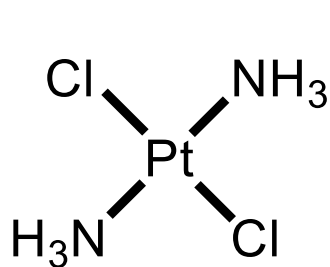
①

②

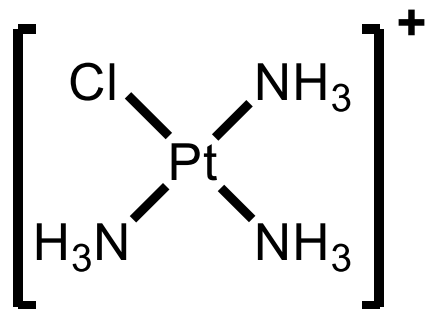
③

④

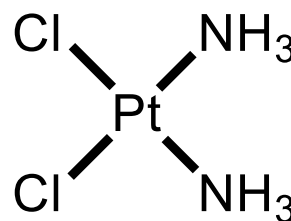
(1)化合物1, 2には抗腫瘍活性はないが,
化合物3, 4には抗腫瘍活性がある



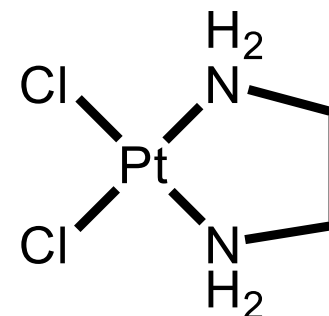
化合物1



化合物2



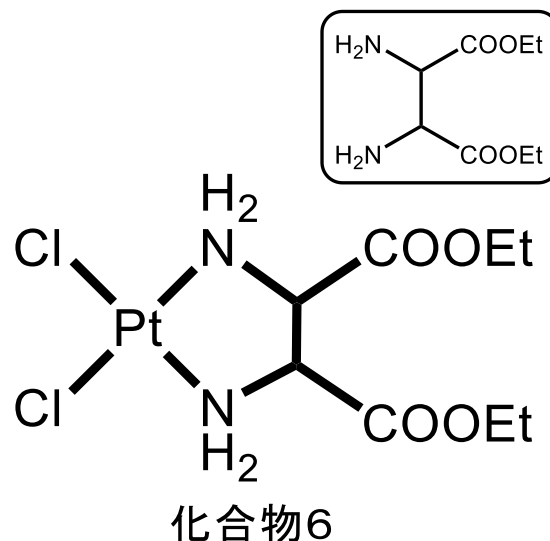
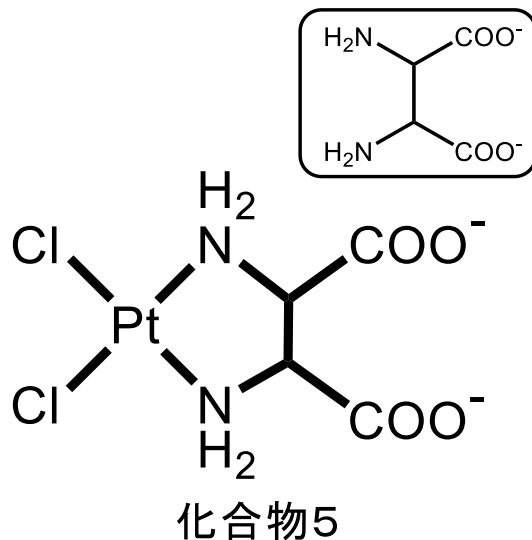
化合物3
シスプラチン



化合物4

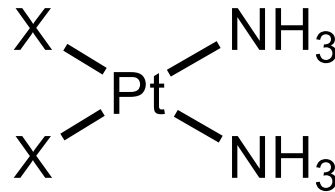
① [inert]な配位子が2つ, ② [labile]な配位子が
2つ ③ [cis]配置であることが必要
Inertな配位子は, ④ [2]座配位子でも良い

(2) 化合物5には抗腫瘍活性がないが、
化合物6には抗腫瘍活性がある



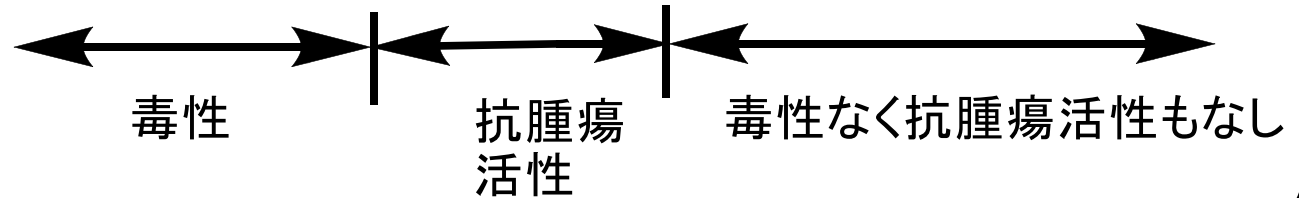
錯体全体として、^⑤[電荷]中性である
ことが必要

配位子の種類による活性発現



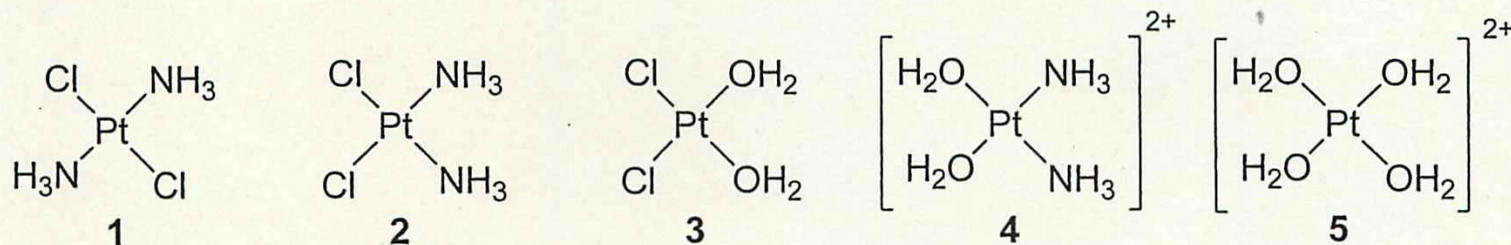
(Xの置換速度) X: $\text{NO}_3^- > \text{H}_2\text{O} > \text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^- > \text{N}_3^- > \text{SCN}^- > \text{CN}^-$

活性



問題（４）子宮頸癌の化学放射線同時併用療法（CCRT）において、抗がん剤シスプラチンを使用する。以下の問いに答えよ。

問１（化学）シスプラチンは、生体内において化学変化して化合物 A になり、この化合物 A が DNA に結合することで殺細胞作用を示す。化合物 A の構造として最もふさわしいものを選び。



問２（実務）シスプラチンを投与する際、希釈する輸液として最も望ましいものを選び。

1. 5%ブドウ糖液
2. ブドウ糖加乳酸リンゲル液
3. 生理食塩液
4. 注射用水
5. 10%塩化ナトリウム水

リンゲル液

より細胞外液組成に近い

K⁺とCa²⁺も添加

乳酸リンゲル液 Na > Cl

生理食塩水 Na = Cl

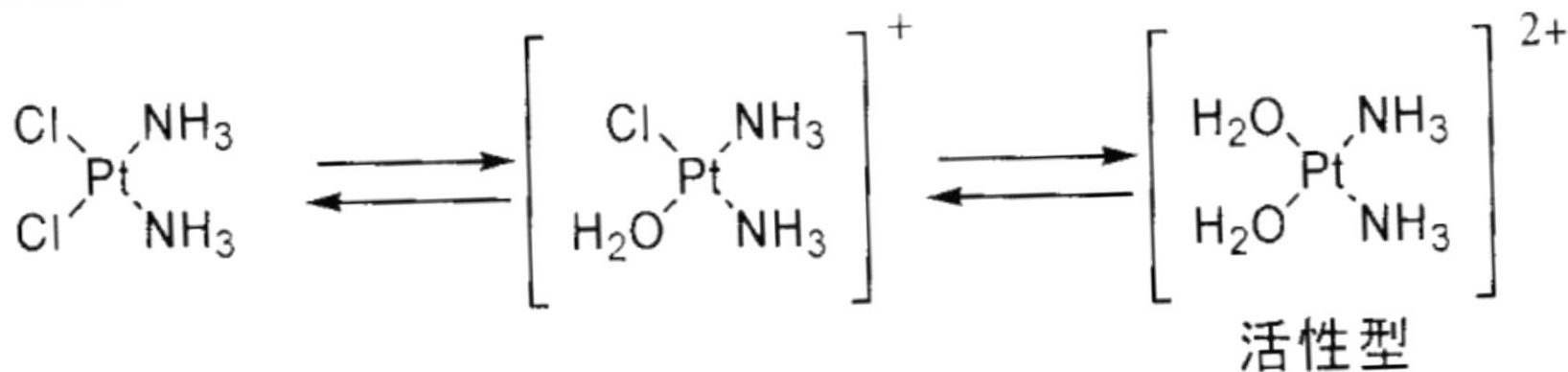
【正 解】 問 1：4、問 2：3

【解 説】

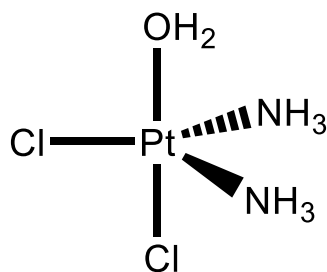
問 1 シスプラチンの Cl 基は交換しやすい。問 2 の希釈液で塩化物イオンの存在が重要なのはこのためである。シスプラチンは生体内では Cl を H_2O に交換 (aquation) された形になり、DNA に結合する。これによって DNA を障害し、抗がん作用を示す。

問 2 シスプラチンの安定性は希釈液の Cl^- イオン濃度に依存する。少なくとも 0.3% 塩化ナトリウム濃度が必要である。シスプラチンを投与する際には腎毒性を防ぐために水分補給が重要である。高濃度の塩化ナトリウム水はナトリウム塩が過剰になり得るため、注意が必要になる。

配位子置換反応 (ligand substitution reaction)



会合機構(association mechanism)



解離機構(dissociative mechanism)