



★シリーズ 最新のがん

悪性黒色腫に対する薬物療法：現状と展望

大塚 篤 司

近畿大学医学部 皮膚科学教室

Drug therapy for malignant melanoma: current status and future prospects

Atushi Otsuka

Department of Dermatology, Kindai University Faculty of Medicine, Osaka, Japan

要 約

悪性黒色腫は、高転移能と致死性を有する皮膚癌であり、その治療法は近年目覚ましい進歩を遂げている。本稿では、悪性黒色腫に対する薬物療法の現状と展望について、化学療法、分子標的治療、免疫療法の3つの主要な治療法を中心に、包括的かつ詳細なレビューを行う。各治療法の作用機序、臨床成績、副作用、併用療法、そして最新の研究動向について掘り下げ、個別化医療やバイオマーカー開発など、今後の治療戦略の方向性について考察する。さらに、治療抵抗性克服に向けた取り組みや、次世代シーケンシングなどの最新技術の活用についても言及し、悪性黒色腫治療の未来像を展望する。加えて、臨床試験のデザインや倫理的な課題、そして医療経済的な側面についても考察し、悪性黒色腫治療の更なる発展に向けた提言を行う。

Key words: 悪性黒色腫, ICI, PD-1, CTLA-4

はじめに

悪性黒色腫は、メラノサイトと呼ばれる色素産生細胞から発生する皮膚癌であり、他の皮膚癌と比較して高い転移能と致死性を有する¹。近年、悪性黒色腫の罹患率は世界的に増加しており、特に欧米諸国において顕著な増加傾向が見られる。この増加の背景には、紫外線曝露の増加や日焼けサロンの利用など、生活習慣の変化に加え、高齢化社会の進展、そしてオゾン層破壊による紫外線量の増加も影響していると考えられている²。

悪性黒色腫は、皮膚癌の中でも最も予後不良な癌の一つであり、早期発見・早期治療が極めて重要である。しかし、早期の悪性黒色腫は、視診のみでは良性の色素性病変との鑑別が困難な場合があり、ダーモスコピーや生検などの精密検査が必要となる。

また、転移性の悪性黒色腫は、治療が困難であり、予後も不良である¹。

悪性黒色腫の治療法は、病期や患者の全身状態、遺伝子変異の有無などに応じて選択される。主な治療法としては、外科的切除、放射線療法、そして薬物療法が挙げられる。外科的切除は、早期の悪性黒色腫に対して第一選択となる治療法であり、癌の完全切除を目指して行われる。放射線療法は、外科的切除が困難な場合や、術後の再発予防などを目的として行われる。薬物療法は、特に進行期や転移性の悪性黒色腫において重要な役割を担っており、化学療法、分子標的治療、免疫療法の3つの主要な治療法が確立されている(図1)。これらの治療法の進歩により、悪性黒色腫患者の予後は近年大きく改善しているが、依然として薬剤耐性や副作用などの課題も残されており、更なる研究開発が求められている。

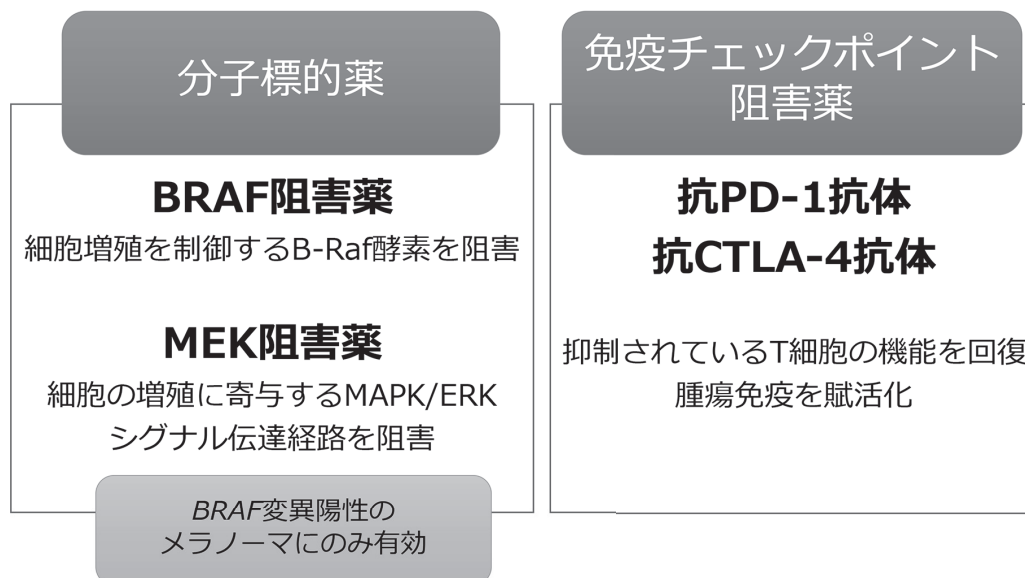


図1. 近年承認されたメラノーマ治療薬の作用機序

近年承認されたメラノーマの薬物療法は、作用機序から大きく二つに分けられる。一つは分子標的薬であり、BRAF 遺伝子変異陽性のメラノーマにのみ有効である。BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬がこのカテゴリーに含まれる。二つ目は免疫チェックポイント阻害薬であり、全てのメラノーマ患者が治療対象となる。

る。本稿では、悪性黒色腫に対する薬物療法の現状と展望について、最新の知見に基づき詳細に解説し、今後の研究開発や臨床応用に向けた提言を行う。

1. 化学療法—伝統的なアプローチとその限界： 新たな展開への模索

化学療法は、細胞毒性薬を用いて癌細胞を殺傷する治療法であり、悪性黒色腫においても長年主要な治療法として用いられてきた。代表的な薬剤としては、ダカルバジン、テモゾロミド、カルボプラチン、パクリタキセル、シスプラチン、ビンブラスチンなどが挙げられる。これらの薬剤は、DNA 複製や細胞分裂を阻害することで癌細胞の増殖を抑制する。

ダカルバジンは、悪性黒色腫に対する化学療法薬として最も古くから用いられているアルキル化剤である。DNA にアルキル基を付加することでDNA鎖を損傷し、癌細胞のアポトーシスを誘導する。しかし、その奏効率は低く、単剤療法での奏効率は15%程度と報告されている³。主な副作用としては、骨髄抑制、吐き気、嘔吐、脱毛などが挙げられる。長期投与による二次性白血病の発症リスクも報告されている³。

テモゾロミドは、ダカルバジンと同様の作用機序を持つ経口アルキル化剤であり、脳転移を有する悪性黒色腫にも有効性が期待される。臨床試験において、脳転移を有する悪性黒色腫患者に対するテモゾ

ロミドの奏効率は20%程度と報告されている⁴。主な副作用としては、骨髄抑制、吐き気、嘔吐、疲労などが挙げられる。テモゾロミドは、ダカルバジンよりも副作用が軽度であるとされており、外来通院での治療が可能である。

カルボプラチンは、白金製剤と呼ばれる化学療法薬であり、DNA に架橋を形成することでDNA複製を阻害する。パクリタキセルは、タキサン系と呼ばれる化学療法薬であり、微小管の重合を阻害することで細胞分裂を阻害する。これらの薬剤は、単剤療法として用いられる場合もあるが、他の化学療法薬との併用療法が一般的である。カルボプラチンとパクリタキセルの併用療法は、悪性黒色腫に対する標準的な化学療法レジメンの一つであり、奏効率は40%程度と報告されている⁵。主な副作用としては、骨髄抑制、末梢神経障害、脱毛などが挙げられる。

シスプラチンも白金製剤の一種であり、カルボプラチンと同様の作用機序を持つ。ビンブラスチンは、ビンカアルカロイドと呼ばれる化学療法薬であり、微小管の重合を阻害することで細胞分裂を阻害する。シスプラチンとビンブラスチンの併用療法も、悪性黒色腫に対する標準的な化学療法レジメンの一つである。

化学療法は、正常細胞にも影響を及ぼすため、骨髄抑制、吐き気、嘔吐、脱毛などの副作用を引き起こす可能性がある。また、悪性黒色腫に対する化学

療法の奏効率は比較的低く、全奏効率は10-20%程度にとどまる⁶。近年では、分子標的治療や免疫療法の登場により、化学療法単独での使用頻度は減少傾向にあるものの、依然として重要な治療選択肢の一つである。特に、BRAF 遺伝子変異陰性の悪性黒色腫や、脳転移を有する悪性黒色腫においては、化学療法が重要な役割を担っている。

近年、従来の化学療法薬の限界を克服するための研究開発が進められている。例えば、薬剤送達システムの改良による副作用の軽減や、新たな作用機序を持つ薬剤の開発などが挙げられる。ナノテクノロジーを用いた薬剤送達システムは、薬剤をナノ粒子に封入することで、薬剤の体内動態を制御し、腫瘍への集積性を高めることができる。これにより、副作用の軽減と治療効果の向上が期待される。ナノ粒子には、リポソーム、ミセル、ポリマーナノ粒子など、様々な種類があり、それぞれに特徴がある⁷。

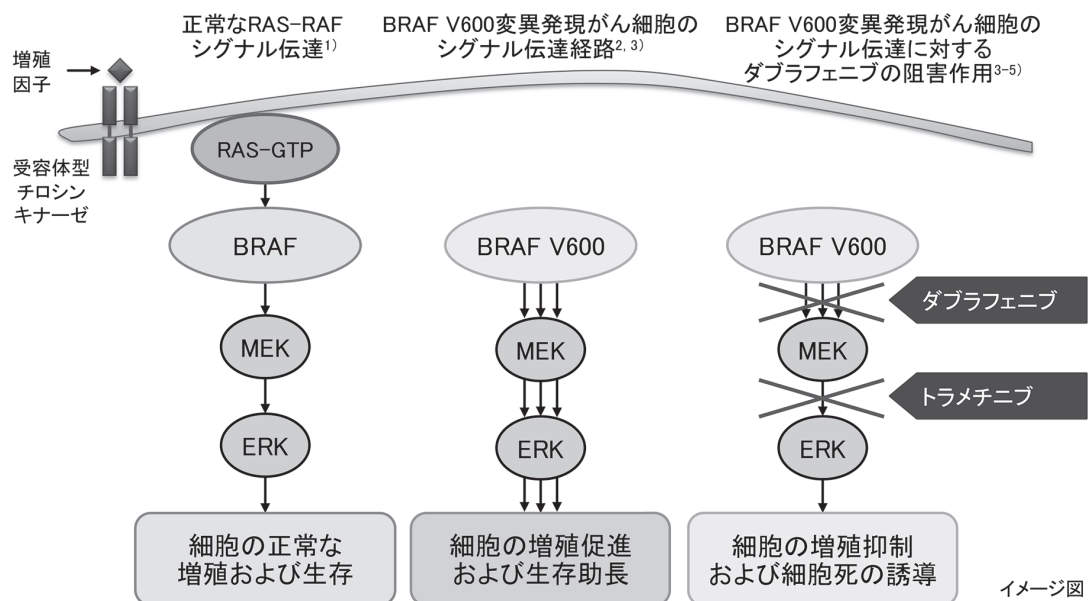
また、近年、細胞周期制御やアポトーシス誘導など、新たな作用機序を持つ化学療法薬の開発が進められている。これらの薬剤は、従来の化学療法薬とは異なる作用機序を持つため、耐性克服や治療効果

の向上が期待される。例えば、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤やプロテアソーム阻害剤などは、悪性黒色腫に対する新たな化学療法薬として注目されている⁸。

2. 分子標的治療—個別化医療の幕開け： 耐性メカニズム解明と克服への挑戦

分子標的治療は、癌細胞に特異的に発現する分子を標的とする治療法であり、正常細胞への影響が少ないことが特徴である。悪性黒色腫においては、BRAF 遺伝子変異を標的とする BRAF 阻害剤 (ベムラフェニブ、ダブラフェニブなど) と MEK 阻害剤 (トラメチニブ、コビメチニブなど) が代表的な薬剤である。BRAF 遺伝子変異は悪性黒色腫の約 50% に認められ、細胞増殖に関わるシグナル伝達経路である MAPK 経路を活性化させる⁹ (図 2)。

ベムラフェニブは、最初の BRAF 阻害剤として承認された薬剤であり、BRAF V600E 変異を有する悪性黒色腫に対して高い奏効率を示す。臨床試験において、BRAF V600E 変異を有する悪性黒色腫患者に対するベムラフェニブの奏効率は 50% 程度と



- 1) Garnett MJ, et al. Cancer Cell 2004, 6: 313-319 2) Wan PTC, et al. Cell 2004, 116: 855-867
3) Poulikakos PI, et al. Nature 2010, 464: 427-430 4) Bollag G, et al. Nature 2010, 467: 596-599
5) Yang H, et al. Cancer Res 2010, 70: 5518-5527

図2. BRAF V600 変異発現がん細胞におけるゼルボラフ (ダブラフェニブ) の作用機序

正常細胞では、増殖因子受容体の活性化により RAS-GTP が BRAF WT に結合し、BRAF のホモ / ヘテロダイマーが形成される。これにより MEK および ERK が活性化され、細胞増殖が促進される。

BRAF V600 変異がん細胞では、BRAF キナーゼが恒常的に活性化し、モノマーの状態でも MEK および ERK を活性化することで、異常な細胞増殖と長期生存を引き起こす。

ダブラフェニブは、BRAF V600 変異キナーゼを強力かつ選択的に阻害することにより、がん細胞の増殖抑制と細胞死を誘導し、抗腫瘍効果を発揮する。トラメチニブは MEK 阻害薬である。

報告されており、従来の化学療法と比較して高い奏効率を示した。主な副作用としては、発疹、関節痛、光線過敏症などが挙げられる。ベムラフェニブは、BRAF V600E 変異を特異的に阻害するため、BRAF V600E 変異を有する悪性黒色腫患者に対してのみ有効である¹⁰。

ダブラフェニブは、ベムラフェニブよりも高い BRAF 阻害活性を有し、より広範な BRAF 変異を標的とすることができる。臨床試験において、BRAF V600E/K 変異を有する悪性黒色腫患者に対するダブラフェニブの奏効率は60%程度と報告されている。主な副作用としては、発疹、発熱、高血圧などが挙げられる。ダブラフェニブは、ベムラフェニブよりも副作用が少ないとされており、忍容性が高い薬剤である¹¹。

トラメチニブは、MEK1/2 を阻害する MEK 阻害剤であり、BRAF 阻害剤との併用療法で高い奏効率を示す。コビメチニブも MEK1/2 を阻害する MEK 阻害剤であり、ダブラフェニブとの併用療法が承認されている。BRAF 阻害剤と MEK 阻害剤の併用療法は、BRAF 阻害剤単剤療法よりも奏効率が高く、無増悪生存期間も延長することが示されている¹²。これは、BRAF 阻害剤単剤療法では、MAPK 経路の再活性化による耐性獲得が問題となるが、MEK 阻害剤を併用することで、MAPK 経路の再活性化を抑制することができるためと考えられている。

BRAF 阻害剤と MEK 阻害剤の併用療法は、単剤療法よりも高い奏効率と無増悪生存期間の延長を示しており、BRAF 変異陽性悪性黒色腫の標準治療として確立されている¹¹。しかし、分子標的治療にも副作用は存在し、発疹、関節痛、下痢、高血圧などが報告されている。また、薬剤耐性の出現も課題であり、新たな薬剤の開発や併用療法の最適化が求められている。

分子標的治療薬に対する耐性メカニズムは、多岐にわたることが知られており、その解明と克服が重要な課題となっている。BRAF 阻害剤に対する耐性メカニズムとして、MAPK 経路の再活性化が最も多く報告されている。これは、BRAF 阻害剤によって阻害された BRAF の下流で、NRAS 変異や MEK 変異などが新たに生じることで、MAPK 経路が再び活性化されるためである。また、MAPK 経路以外にも、PI3K/AKT 経路や RTK 経路など、細胞増殖に関わるシグナル伝達経路は複数存在する。BRAF 阻害剤投与により、これらの alternative pathway が活性化され、耐性獲得に繋がることがある¹³。

分子標的治療薬に対する耐性を克服するために、様々な取り組みが行われている。異なる作用機序を持つ薬剤を併用することで、耐性獲得を抑制し、治療効果を高めることが期待される。例えば、BRAF 阻害剤と MEK 阻害剤の併用療法に加え、PI3K/AKT 経路阻害剤や RTK 阻害剤などを併用する多剤併用療法が検討されている。また、新たな標的分子や、より選択性の高い阻害剤の開発が進められている。例えば、NRAS 変異を標的とする MEK 阻害剤や、BRAF 阻害剤耐性変異を標的とする BRAF 阻害剤などが開発されている¹⁴。

3. 免疫療法—癌治療のパラダイムシフト： 持続的な奏効と免疫関連有害事象への対応

免疫療法は、患者の免疫系を活性化することで癌細胞を攻撃する治療法であり、悪性黒色腫においても近年目覚ましい進歩を遂げている。免疫チェックポイント阻害剤は、免疫細胞のブレーキ役となる分子を阻害することで、癌細胞に対する免疫応答を増強する。代表的な薬剤としては、PD-1 阻害剤（ペムブロリズマブ、ニボルマブなど）と CTLA-4 阻害剤（イピリムマブ）が挙げられる（図3）。

PD-1 は、T 細胞に発現する免疫チェックポイント分子であり、そのリガンドである PD-L1 や PD-L2 と結合することで T 細胞の活性化を抑制する。癌細胞は、PD-L1/PD-L2 を発現することで免疫系からの攻撃を回避している。PD-1 阻害剤は、PD-1 と PD-L1/PD-L2 の結合を阻害することで、T 細胞の活性化を促進し、癌細胞に対する免疫応答を増強する。ニボルマブとペムブロリズマブは、それぞれ異なる抗体クローンをを用いた PD-1 阻害剤であり、どちらも高い奏効率と良好な忍容性を示す¹。

CTLA-4 は、T 細胞に発現するもう一つの免疫チェックポイント分子であり、そのリガンドである B7-1/B7-2 と結合することで T 細胞の活性化を抑制する。CTLA-4 阻害剤は、CTLA-4 と B7-1/B7-2 の結合を阻害することで、T 細胞の活性化を促進し、癌細胞に対する免疫応答を増強する。イピリムマブは、CTLA-4 阻害剤であり、進行期悪性黒色腫患者に対して長期生存をもたらすことが示された¹⁵。

免疫チェックポイント阻害剤は、従来の治療法では奏効が難しかった進行期悪性黒色腫においても高い奏効率と長期生存が期待できる画期的な治療法であり、現在標準治療として広く用いられている。しかし、免疫療法の副作用として、免疫関連有害事象（irAE）と呼ばれる自己免疫疾患様の症状が挙げられる。irAE は、皮膚炎、大腸炎、甲状腺機能異常、肺炎など様々な臓器に発症する可能性があり、適切

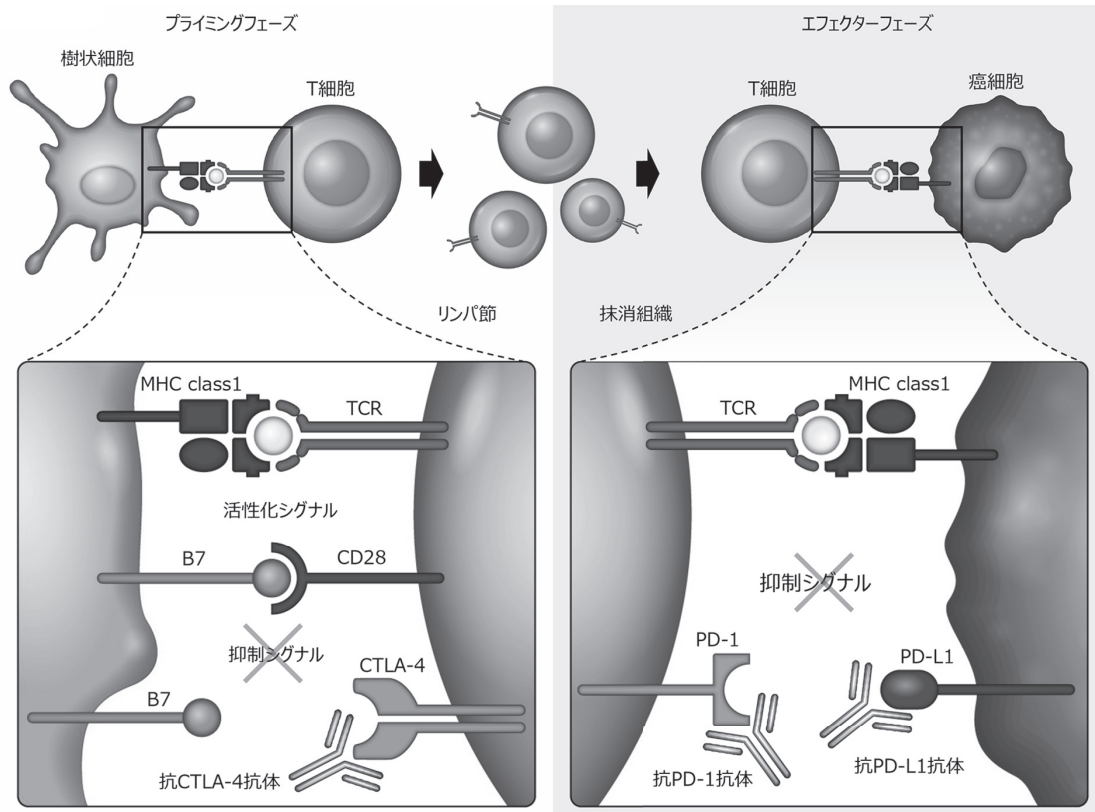


図3. 免疫チェックポイント阻害薬の作用機序

樹状細胞は、がん細胞の抗原を提示することでT細胞をプライミングする。プライミングされたT細胞は、リンパ節から抹消組織へと移動し、がん細胞を攻撃する。CTLA-4はT細胞の活性化を抑制する分子であり、抗CTLA-4抗体はCTLA-4の働きを阻害することでT細胞の活性を増強する。PD-1はT細胞の活性化を抑制する分子であり、PD-L1はがん細胞などに発現してPD-1に結合することでT細胞の活性を抑制する。抗PD-1抗体と抗PD-L1抗体は、それぞれPD-1とPD-L1の働きを阻害することでT細胞の活性を増強する。

な管理が必要となる¹⁶。

免疫療法は、一部の患者において長期的な奏効が得られることが知られており、癌治療のパラダイムシフトをもたらした。しかし、全ての患者に奏効するわけではなく、奏効する患者の特徴やメカニズムの解明が重要な課題となっている。PD-L1発現量や腫瘍内浸潤リンパ球数などが、免疫チェックポイント阻害剤の奏効と相関することが報告されているが、これらのバイオマーカーは必ずしも完璧ではなく、奏効を正確に予測することはできない¹⁷。

免疫療法は、免疫系の活性化に伴い、免疫関連有害事象（irAE）を引き起こす可能性がある。irAEは、適切な管理を行うことで多くの場合コントロール可能であるが、重篤なirAEも報告されており、注意深い観察と迅速な対応が必要となる。irAEの主な症状としては、皮膚炎、大腸炎、甲状腺機能異常、肺炎、肝炎、腎炎、神経障害などが挙げられる。これらの症状は、免疫チェックポイント阻害剤の種類や投与量、患者の基礎疾患などによって異なり、

ステロイドや免疫抑制剤などを用いて治療する。

4. 併用療法—相乗効果による治療効果の最大化：最適な組み合わせの探求

近年、異なる作用機序を持つ薬剤を組み合わせる併用療法が注目されている。BRAF阻害剤とMEK阻害剤の併用療法はすでに標準治療として確立されており、免疫チェックポイント阻害剤同士の併用療法（ニボルマブとイピリムマブの併用など）や、免疫チェックポイント阻害剤と分子標的治療の併用療法、免疫チェックポイント阻害剤と化学療法の併用療法についても臨床試験が行われている¹⁸。

免疫チェックポイント阻害剤同士の併用療法は、PD-1阻害剤とCTLA-4阻害剤を併用することで、それぞれの免疫チェックポイント分子を阻害し、より強力に免疫応答を増強することを目的としている。ニボルマブとイピリムマブの併用療法は、進行期悪性黒色腫患者に対して、単剤療法よりも高い奏効率と生存期間の延長を示すことが報告されている¹⁸。

しかし、併用療法では、irAEの発症率も高くなるため、副作用管理に注意が必要である。

免疫チェックポイント阻害剤と分子標的治療の併用療法は、BRAF変異陽性悪性黒色腫患者に対して、BRAF阻害剤とMEK阻害剤の併用療法にPD-1阻害剤を追加することで、さらなる治療効果の向上が期待されている¹⁹。免疫チェックポイント阻害剤と化学療法の併用療法は、化学療法の抗腫瘍効果に加えて、免疫チェックポイント阻害剤による免疫応答増強効果を期待した治療法である。

併用療法は、単剤療法よりも高い奏効率や生存期間の延長が期待できる一方で、副作用のリスクも高まる可能性がある。そのため、患者の状態や薬剤の特性などを考慮し、慎重に検討する必要がある。

併用療法は、悪性黒色腫治療において大きな可能性を秘めているが、同時に多くの課題も存在する。最適な薬剤の組み合わせや投与スケジュール、そして副作用管理などが重要な課題であり、今後の研究開発が期待される。

5. 今後の展望—精密医療と個別化治療の時代へ： バイオマーカー開発とAI/ビッグデータの活用

悪性黒色腫に対する薬物療法は、今後もさらなる進歩が期待される。新たな免疫チェックポイント阻害剤やT細胞療法、癌ワクチンなどの開発が進められており、より効果的で副作用の少ない治療法の確立が期待される。LAG-3やTIM-3などの新たな免疫チェックポイント分子を標的とした阻害剤の開発、CAR-T細胞療法やTCR-T細胞療法などのT細胞療法の開発、腫瘍抗原を用いた癌ワクチンの開発などが進められている²⁰。

また、遺伝子解析技術の進歩により、個々の患者の遺伝子変異に基づいた個別化医療も注目されている。特定の遺伝子変異を標的とする薬剤や、免疫応答を予測するバイオマーカーの開発が進めば、より効果的な治療戦略を立てることができるようになる。次世代シーケンシング技術の発展により、癌細胞の遺伝子変異を網羅的に解析することが可能となり、個別化医療の実現が加速している。

さらに、人工知能(AI)やビッグデータ解析などの最新技術を活用した、より効率的な薬剤開発や治療法の最適化も期待されている。これらの技術により、悪性黒色腫に対する薬物療法は、より個別化され、より効果的なものへと進化していくと考えられる。AIは、薬剤候補のスクリーニング、薬剤設計、副作用予測などに活用され、ビッグデータ解析は、臨床試験データやゲノムデータなどを解析することで、新たな治療標的やバイオマーカーの発見に貢献

すると期待されている²¹。

バイオマーカーは、治療効果や予後を予測するための指標であり、個別化医療の実現には不可欠な要素である。悪性黒色腫においても、様々なバイオマーカーの研究開発が進められており、治療効果予測マーカーや耐性予測マーカーの確立が期待される。PD-L1発現量や腫瘍内浸潤リンパ球数などの免疫関連バイオマーカー、BRAF変異やNRAS変異などの遺伝子変異バイオマーカー、マイクロRNAやエクソソームなどの液性バイオマーカーなどが注目されている。AIやビッグデータ解析は、膨大な医療データを解析することで、新たな知見や治療法の発見に貢献することが期待される。悪性黒色腫においても、これらの技術を活用した研究開発が進んでおり、治療効果の向上や個別化医療の実現に繋がることを期待される。

薬剤耐性の出現は、悪性黒色腫治療における大きな課題である。耐性メカニズムを解明し、それを克服するための研究が精力的に行われている。例えば、BRAF阻害剤耐性に対するMEK阻害剤の併用や、新たな耐性メカニズムを標的とする薬剤の開発などが期待されている。BRAF阻害剤耐性メカニズムとして、MAPK経路の再活性化、alternative pathwayの活性化、BRAF阻害剤耐性変異の出現などが知られており、これらのメカニズムを標的とした薬剤開発が進められている。次世代シーケンシング技術の進歩により、癌細胞の遺伝子変異を網羅的に解析することが可能となった。この技術を活用することで、新たな治療標的の発見や、個別化医療の実現に貢献することが期待される²²。

近年、癌細胞を取り巻く腫瘍微小環境が癌の進展や治療抵抗性に深く関与していることが明らかになってきた。腫瘍微小環境は、癌細胞、免疫細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞、細胞外マトリックスなどから構成され、癌細胞の増殖や転移を促進する。腫瘍微小環境を標的とする新たな治療法の開発も期待されている。例えば、血管新生阻害剤や免疫抑制性細胞除去療法などが検討されている。

6. 臨床試験のデザインと倫理的課題、 医療経済的な側面

悪性黒色腫に対する新たな薬物療法の開発には、適切な臨床試験のデザインと倫理的な配慮が不可欠である。患者の安全性と利益を最優先に考え、科学的根拠に基づいた臨床試験を実施することが重要である。悪性黒色腫の臨床試験のデザインにおいては、適切な対照群の設定、エンドポイントの選択、サンプルサイズの設定などが重要となる。また、患者の

インフォームドコンセントを十分に得るなど、倫理的な配慮も必要である。

また、悪性黒色腫に対する薬物療法は、高額な費用がかかる場合がある。医療経済的な側面も考慮し、費用対効果の高い治療法の開発や普及が求められる。免疫チェックポイント阻害剤などの高額な薬剤は、医療費の高騰の一因となっており、医療経済的な観点からの検討も重要である。

ま と め

悪性黒色腫に対する薬物療法は、近年目覚ましい進歩を遂げている。化学療法、分子標的治療、免疫療法の3つの主要な治療法に加え、併用療法や新たな治療法の開発も進んでおり、患者の予後は大きく改善している。しかし、依然として薬剤耐性や副作用などの課題も残されており、今後の研究の進展が期待される。特に、個別化医療やバイオマーカー開発、そしてAIやビッグデータ解析などの最新技術の活用は、悪性黒色腫に対する薬物療法を更に向上させる可能性を秘めていると言えるだろう。

参 考 文 献

- Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K (2018) Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapies in cancer: Mechanisms of action, efficacy, and limitations. *Frontiers in Oncology* 8: 86
- Helgadottir H, *et al.* (2024) Melanoma incidence and mortality trends in Sweden. *JAMA Dermatol.* doi: 10.1001/jamadermatol.2024.3514
- Pectasides D, *et al.* (1989) Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine, vindesine and cisplatin. *Br J Cancer* 60: 627-629
- Douglas JG, Margolin K (2002) The treatment of brain metastases from malignant melanoma. *Semin. Oncol.* 29: 518-524
- Flaherty KT, *et al.* (2013) Phase III trial of carboplatin and paclitaxel with or without sorafenib in metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.* 31: 373-379
- York RM, Foltz AT (1988) Bleomycin, vincristine, lomustine, and DTIC chemotherapy for metastatic melanoma. *Cancer* 61: 2183-2186
- Parhi R, Kaishap PP, Jena GK (2024) Recent advances in nanomaterial-based drug delivery systems for melanoma therapy: Review paper. *ADMET DMPK* 12, 107-150
- Kato Y, *et al.* (2014) Combination of HDAC inhibitor MS-275 and IL-2 increased anti-tumor effect in a melanoma model via activated cytotoxic T cells. *J. Dermatol. Sci.* 75: 140-147
- Devji T, *et al.* (2017) Systemic therapy for previously untreated advanced BRAF-mutated melanoma: A systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials: A systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Oncol.* 3: 366-373
- Rissmann R, Hessel MH, Cohen AF (2015) Vemurafenib/dabrafenib and trametinib. *Br. J. Clin. Pharmacol.* doi: 10.1111/bcp.12651
- Long GV, *et al.* (2018) Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma who received dabrafenib combined with trametinib. *J. Clin. Oncol.* 36: 667-673
- Robert C, *et al.* (2015) Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N. Engl. J. Med.* 372: 30-39
- Sullivan R, *et al.* (2015) Achievements and challenges of molecular targeted therapy in melanoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*: 177-186
- Long GV, *et al.* (2014) Increased MAPK reactivation in early resistance to dabrafenib/trametinib combination therapy of BRAF-mutant metastatic melanoma. *Nat. Commun.* 5: 5694
- Yamazaki N, *et al.* (2020) Real-world safety and efficacy data of ipilimumab in Japanese radically unresectable malignant melanoma patients: A postmarketing surveillance. *J. Dermatol.* 47: 834-848
- van Not OJ, *et al.* (2022) Association of immune-related adverse event management with survival in patients with advanced melanoma. *JAMA Oncol.* 8: 1794-1801
- Ugurel S, *et al.* (2020) Elevated baseline serum PD-1 or PD-L1 predicts poor outcome of PD-1 inhibition therapy in metastatic melanoma. *Ann. Oncol.* 31: 144-152
- Wolchok JD, *et al.* (2022) Long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.* 40: 127-137
- Dummer R, *et al.* (2023) Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib in patients with melanoma with CNS metastases (TRICOTEL): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 24: e461-e471
- Luo Y, *et al.* (2024) Advances in understanding the role of immune checkpoint LAG-3 in tumor immunity: a comprehensive review. *Front. Oncol.* 14: 1402837
- Valdez-Salazar F, *et al.* (2024) Advances in melanoma: From genetic insights to therapeutic innovations. *Biomedicine* 12: 1851
- Xue Y, *et al.* (2017) An approach to suppress the evolution of resistance in BRAF V600E-mutant cancer. *Nat. Med.* 23, 929-937