

日本における骨髄増殖性腫瘍の予後に関する
大規模多施設前向き観察研究

Prospective observational study to assess the prognosis of patients with
myeloproliferative neoplasms in Japan

研究計画書

研究計画書番号：JSH-MPN-15

研究代表者

順天堂大学 医学研究科 血液内科

小松 則夫

研究事務局

九州大学病院 血液・腫瘍内科

竹中 克斗

実施責任

一般社団法人 日本血液学会 (JSH)

第1版 2016年10月17日 作成

版数	作成（改訂）年月日
1	2016年10月17日

機密情報に関する注意

本研究実施計画書は、機密情報であり、本研究に参加する研究参加施設、研究責任者、研究分担者、CRC、研究審査委員会、倫理審査委員会、データセンター、検査実施機関等の研究関係者に対して提供されるものです。

本研究実施計画書は、被験者に対して本研究の内容を説明する場合を除き、研究責任者の文書による同意なしに、いかなる第三者にも開示又は本研究の目的以外に利用することはできません。

目次

1. 概要	1
2. 背景	2
2.1. 対象疾患	2
2.2. わが国における MPN のコホート研究	2
2.3. 日本血液学会による造血器腫瘍診療ガイドライン	3
2.4. 本観察研究の根拠	4
3. 目的	4
3.1. 主要目的	5
3.2. 副次的目的	5
3.3. 探索的目的	5
4. デザイン	5
4.1. 研究デザイン	5
4.2. 評価項目	5
4.2.1. 主要評価項目	5
4.2.2. 副次評価項目	5
4.2.3. 探索的評価項目	5
4.3. 目標登録症例数	5
4.4. 研究期間	5
4.5. 被検者のリスクと利益	6
5. 対象	6
5.1. 対象患者	6
5.2. 選択基準	6
5.3. 除外基準	6
5.4. 中止基準	6
5.5. 診断基準	7
5.5.1. WHO 分類 2016	7
5.5.2. 遺伝子変異検査	9
6. 手順	9
6.1. スケジュール	9
7. 評価	11
7.1. 主要評価項目	11

7.2. 副次評価項目	12
7.2.1. 血栓症・出血性イベントの発症	12
7.2.2. 白血病への移行	12
7.2.3. 二次性骨髄線維症への移行	12
7.2.4. 真性多血症への移行	13
7.2.5. 二次発がん	13
7.2.6. MPN-SAF TSS.....	13
7.3. 探索的評価項目	14
7.3.1. ゲノム DNA の保存	14
8. 統計解析	14
8.1. 解析対象集団	14
8.2. 予定症例数と根拠	15
8.3. 研究期間	15
8.4. 統計手法	15
9. 倫理	16
9.1. 規制要件	16
9.2. 倫理審査委員会	16
9.2.1. 研究機関の長への報告	16
9.2.2. 研究計画書の作成・改訂および研究責任者の変更	16
9.3. 説明と同意	16
9.4. 健康被害発生時の対処方法	16
9.5. 個人情報保護	17
9.6. 試料・情報の二次利用	18
10. 研究管理	18
10.1. 品質管理	18
10.1.1. モニタリング	18
10.1.2. 試料・情報の保管・破棄	18
10.2. 資金および利益相反	19
10.2.1. 資金	19
10.2.2. 利益相反	19
10.3. 研究登録	19
10.4. 研究の公表	19

11. 実施体制	19
11.1. 研究責任	19
11.2. 研究代表者	20
11.3. 研究運営委員会	20
11.4. 研究事務局	20
11.5. データセンター.....	21
11.6. 統計解析責任者	21
11.7. 中央判定機関	21
11.8. 試料保存機関	21
11.9. 参加施設、研究責任者	22
12. 文献	22
13. 略語	25

1. 概要

1.1. 目的

わが国における骨髄増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasms : MPN) のうち真性多血症 (polycythemia vera : PV) 、本態性血小板血症 (essential thrombocythemia : ET) 、前線維化期原発性骨髄線維症 (prefibrotic/early primary myelofibrosis : prePMF) 、原発性骨髄線維症 (PMF) の生存率、イベント発生率、およびその発生に影響を及ぼすリスク因子、治療実態について調査をすること。

1.2. デザイン

多施設共同前向きコホート研究

1.3. 対象

WHO 分類 2016 の診断基準に基づいて新たに MPN (PV、ET、prePMF、PMF) と診断された患者

1.4. 目標症例数

1,500 例 (ET が 900 例、PV が 500 例、prePMF/PMF が 100 例)

1.5. 評価項目

主要評価項目 : 全生存期間 Overall Survival (OS)

副次評価項目 : 血栓症・出血性イベントの発症、白血病への移行、二次性骨髄線維症への移行、真性多血症への移行、二次発がん、MPN-SAF TSS (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score)

探索的評価項目 : ゲノム DNA の保存

1.6. 研究期間

登録期間 5 年 (2016 年 4 月～2021 年 3 月)

観察期間 10 年 (2031 年 3 月まで)

1.7. 研究代表者

順天堂大学 医学研究科 血液内科 小松 則夫

2. 背景

2.1. 対象疾患

骨髄増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasms : MPN) は、WHO 分類 2008 では真性多血症 (polycythemia vera : PV) 、原発性骨髄線維症 (primary myelofibrosis : PMF) 、本態性血小板血症 (essential thrombocythemia : ET) 、慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia : CML) 、骨髄増殖性腫瘍-分類不能型 (MPN- unclassifiable : MPN-U) に大別されている。このうち、CML は *BCR-ABL* が原因遺伝子として同定され、自然経過や治療法が他の MPN と大きく異なり、独立して扱われることが多い。本研究は、日本における MPN の予後に関して大規模多施設前向き観察研究を行うが、本研究で取り扱う MPN は、PV、ET、PMF の 3 疾患を対象とする。これら MPN の原因遺伝子としては 2003 年に *JAK2* 遺伝子の変異が同定され、その後、トロンボポエチン受容体をコードする *c-MPL* の遺伝子変異が同定された(1)。また、2013 年には *JAK2* や *c-MPL* 変異のない MPN 症例の大多数において *Calreticulin* (*CALR*) の遺伝子変異が認められることが報告された(2, 3)。WHO 分類 2016 では、MPN の診断基準の大項目に、*JAK2*、*MPL*、*CALR* の遺伝子変異の有無が含まれており、今後、MPN の診断において、これらの遺伝子変異の検索が不可欠になるとともに、診断にあたって、骨髄生検による ET と初期 PMF の鑑別の重要性が指摘されている(4)。このため、WHO 分類 2016 では、prePMF が独立した扱いとなった。さらに、MPN においては *TET2*、*DNMT3A*、*ASXL1* などのエピゲノム制御に関わる遺伝子変異の存在も明らかにされており、また、*JAK2*、*MPL*、*CALR* の遺伝子変異を持たない triple negative MPN が MPN の 10%程度にみられることから、今後、新規の遺伝子変異が、診断や予後予測に組み込まれる可能性がある。

2.2. わが国における MPN のコホート研究

わが国における PV/ET のエビデンスとしては、2006 年に、1994 年 1 月から 2003 年 12 月までに診断された PV 266 例、ET 388 例について、中央値 51 ヶ月にわたってフォローアップし、全生存率および血栓・出血性イベントフリー生存率が検討された結果が報告されている(5)。この報告によると、PV では、131 ヶ月時点での全生存率は 72.8%で、二次性骨髄線維症は 2.6%、白血病への移行が 1.1%にみられ、血栓症の既往が、血栓・出血性イベントフリー生存率の危険因子として抽出された。同様に、ET については、131 ヶ月時点での全生存率は 71.8%で、二次性骨髄線維症は 2.6%、白血病への移行が 2.9%にみられ、年齢 60 歳以上、血栓症の既往が、血栓・出血性イベントフリー生存率の危険因子として報告されている。し

かし、この報告は JAK2 変異の発見以前の調査のため、解析結果に、*JAK2*、*MPL*、*CALR* の遺伝子変異の情報は含まれていない。一方、PMF については、わが国においてはまとまった報告はなく、特発性造血障害に関する調査研究班による原発性骨髄線維症の全国調査による結果が、診療ガイドラインとして記載されている。718 例の解析により、全体の生存期間の中央値は 3.8 年、3 年生存率は 59%、主な死因は、白血病への移行、感染、出血で、これまで報告されている国際的予後分類 (international prognostic scoring system: IPSS) の中で DIPSS plus が有用であることが示されている。遺伝子変異の解析 (検査) については、わが国では保険適用がないことから、*JAK2*V617F 変異が検索された症例は、全体の約 40% で、そのうち約半数に *JAK2*V617F 変異が検出されている。

2.3. 日本血液学会による造血器腫瘍診療ガイドライン

2013 年に日本血液学会より造血器腫瘍診療ガイドラインが発表された。MPN の治療については、わが国における大規模コホートによるエビデンスは乏しく、その治療指針については、海外の大規模臨床試験の結果を参考に作成されている。

PV については、Tefferi らの血栓症リスク分類が採用されている (6)。欧米のガイドラインでは、同時に、年齢、白血球数、血栓症の既往に基づく生命予後リスク分類も用いられている (7)。ガイドラインでは、米国血液学会、European LeukemiaNet の治療指針と同様に、すべてのリスクで、低用量アスピリンによる血栓予防とヘマトクリット値 45% を目標に瀉血を行うことが推奨されている (1, 8)。血栓症の高リスク群では、ハイドロキシウレアによる細胞減少療法に併用を考慮することとなっている。わが国においても、ヘマトクリット値の目標値を 45% 未満に設定するべきかどうかは明らかではない。

ET についても、欧米の報告より、血栓症のリスク分類、生命予後リスク分類が引用されている (9, 10)。最近では、多数例の解析から、生命予後リスク分類としては、International Prognostic Score for ET (IPSET) (11)、血栓症リスク分類としては、IPSET-thrombosis が報告されており (12)、今後広く用いられると思われる。日本血液学会のガイドラインでは、米国血液学会、European LeukemiaNet の治療指針とほぼ同様に (1, 13)、血栓症低リスク群では経過観察、心血管系リスクを有する症例と高リスク群では低用量アスピリンとハイドロキシウレア併用による血小板数のコントロールが推奨されている。しかし、ET による低用量アスピリンのエビデンスは乏しく、欧米のガイドラインでは、管理目標血小板数は、40 万/ μ L 以下に設定されているものの、これを裏付けるエビデンスはない。また、最近わが国でもアナグレライドが承認されたが (14)、治療アルゴリズム上の位置づけは、現時点では明らかではない。

PMF については、ガイドラインでは、現在臨床応用されている 3 つの国際的予後分類

(IPSS、Dynamic IPSS: DIPSS、DIPSS plus) が記載され、DIPSS plus に基づくリスクによって、治療方針が示されている(15-17)。米国血液学会の治療指針と同様に、中間-2 リスク、高リスク群では、適応可能年齢であれば、同種造血幹細胞移植が推奨されている(18, 19)。移植適応のない症例や、症状を有する低リスク・中間-1 リスク群では、臨床症状の改善を目的として、蛋白同化ホルモン、輸血などの治療が行われるが、2014 年に PMF に対して JAK2 阻害薬であるルキシソリチニブが、わが国でも承認された(20)。海外の大規模臨床試験では、脾腫や全身症状の改善だけでなく、全生存期間の延長も示されており、わが国でも使用頻度の増加が予想される(21-23)。一方、JAK2 阻害剤の位置づけ、同種造血幹細胞移植予定患者に対する適応などは明らかではない。

2. 4. 本観察研究の根拠

MPN の治療については、上述のように従来のハイドロキシウレアに加えて、2014 年には PMF に対して JAK2 阻害薬であるルキシソリチニブ、ET に対してアナグレリドが承認され、今後も新規治療薬の登場が期待されている。しかしながら、わが国における大規模コホートによるエビデンスは乏しく、MPN の治療指針については、海外の大規模臨床試験の結果を参考に作成されており、わが国における至適な治療開始基準、管理目標検査値は明らかではない。このような背景から、わが国の日常診療における MPN の治療実態や長期の治療成績を把握することは、将来の治療戦略を考える上で極めて貴重な情報になると考えられる。そこで、今回、わが国における MPN の疫学・治療成績、予後に関する大規模なデータベースを作成し、解析することを目的として多施設共同の前向き研究を計画した。また登録症例は、診断のために、すでに *JAK2V617F* 変異、*JAK2* exon12 変異、*MPL* 変異、*CALR* 変異のいずれか、もしくは複数について検索されているが、15%程度の症例は、遺伝子変異が見出されていない。そこで、MPN の原因となる遺伝子について将来的に変異解析が可能となるように末梢血白血球由来のゲノム DNA の保管を計画した。

3. 目的

わが国における MPN (PV、ET、prePMF、PMF) の生存率、イベント発生率、およびその発生に影響を及ぼすリスク因子、治療実態について調査をすること。

3.1. 主要目的

わが国における MPN (PV、ET、prePMF、PMF) の生存率とそれに影響を及ぼすリスク因子を調査すること

3.2. 副次的目的

イベント、すなわち血栓症・出血性イベント、白血病への移行率および二次性骨髄線維症、真性多血症への移行率とそれに影響を及ぼすリスク因子を調査すること

3.3. 探索的目的

予後に影響を与える遺伝子／遺伝的変異について将来の探索的研究のためにゲノム DNA を採取し保存すること

4. デザイン

4.1. 研究デザイン

多施設共同前向きコホート研究

4.2. 評価項目

4.2.1. 主要評価項目

全生存期間 Overall Survival (OS)

4.2.2. 副次評価項目

血栓症・出血性イベントの発症、白血病への移行、二次性骨髄線維症への移行、真性多血症への移行、二次発がん、MPN-SAF TSS (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score)

4.2.3. 探索的評価項目

ゲノム DNA の保存

4.3. 目標登録症例数

1,500 例 (ET が 900 例、PV が 500 例、prePMF/PMF が 100 例)

4.4. 研究期間

登録期間 5 年 (2016 年 4 月～2021 年 3 月)

観察期間 10 年 (2031 年 3 月まで)

4. 5. 被検者のリスクと利益

本研究に参加することによる被験者個人への直接的な利益は生じない。同意の得られた患者から、末梢血を 7~10mL 採取するが、日常診療のなかで通常行われる処置であり、合併症のリスクは極めて低い。出血、感染等の採血による合併症が起こった場合には適切に対処する。本研究では被験者を特定する情報（患者実名、自宅住所詳細、電話番号）は用いないが、研究の過程および研究成果を公表する際に個人が特定されることのないよう十分に注意する。なお、本研究では、被験者を特定し得る情報として、生年月日を用いるため、疾患登録システムで JSH 疾患登録番号を付与するなど、ベースライン情報の漏洩のないように厳重に取り扱う。研究の成果は、将来の骨髄増殖性腫瘍の病態解明および実施診療の一助となり、有益となる可能性が大きい。

5. 対象

5. 1. 対象患者

WHO 分類 2016 の診断基準に基づいて新たに MPN (PV、ET、prePMF、PMF) と診断された患者

5. 2. 選択基準

以下の規準を全て満たす患者とする

- (1) WHO 分類 2016 (4) の診断基準を満たす新規 MPN 症例
- (2) 診断に際して骨髄生検を施行し、病理レポートが提出可能な症例
- (3) Ph1 染色体陰性あるいは BCR-ABL 融合遺伝子陰性のいずれかが確認されている症例
- (4) 本研究計画について十分に理解し、本人による同意が可能な患者
- (5) 同意取得時における年齢が満 16 歳以上の患者

5. 3. 除外基準

- (1) 骨髄スメア所見で、顆粒球系・赤芽球系の形態異常を認め、MDS が除外できない症例

5. 4. 中止基準

同意撤回があった場合

5. 5. 診断基準

5. 5. 1. WHO 分類 2016

(1) PV

大項目

1. 男性では Hb>16. 5g/dL あるいは Ht>49%、女性では Hb>16. 0g/dL あるいは Ht>48%、もしくは、赤血球量が平均正常予想値の 25%を超える。
2. 骨髄生検にて、赤芽球系、顆粒球系および巨核球系細胞の増殖と、大小さまざまな成熟巨核球を伴う汎過形成（年齢に比して）を認める。
3. *JAK2V617F*変異、または *JAK2 exon12*変異が認められる。

小項目

1. 血清エリスロポエチンの低下。

大項目を 3 つすべて満たすか、大項目 1 および 2 と小項目を満たす。

注：大項目 2 の骨髄生検は、持続する赤血球増加（男性で Hb>18. 5g/dL あるいは Ht>55. 5%、女性で Hb>16. 5g/dL あるいは Ht>49. 5%）を認め、大項目 3 と小項目を満たす場合は、必須ではない。ただし、骨髄線維化の初期は、骨髄生検のみで検出可能で（約 20% の症例で認められる）、線維化の所見により、二次性骨髄線維症へのより早期の進行を予想可能である。

(2) ET

大項目

1. 血小板数 \geq 45 万以上
2. 骨髄生検にて、大型で過剰に分葉した成熟巨核球を伴った、おもに巨核球系細胞の増殖を認める。顆粒球系や赤芽球系細胞の明らかな増殖や、好中球の左方移動は認めない。細網線維の軽度の増加（グレード 1）は極めてまれである。
3. *BCR-ABL* 陽性 CML、PV、PMF、MDS や他の骨髄系腫瘍の WHO 基準をみたさないこと。
4. *JAK2*、*CALR*、*MPL* いずれかの遺伝子変異を認める。

小項目

1. 染色体異常などのクローナルマーカーが存在、あるいは、反応性血小板増加症の所見がないこと。

大項目を 4 つすべて満たすか、大項目 1-3 すべてと小項目を満たす。

(3) prePMF

大項目

1. 巨核球の増殖と異形成が存在するが、グレード1をこえる細網線維の増生は伴わない。年齢に比して骨髄の細胞数の増加を認め、顆粒球系細胞の増殖としばしば赤芽球系細胞の減少を伴う。
2. *BCR-ABL* 陽性 CML、PV、ET、MDS や他の骨髄性腫瘍の WHO 基準をみたさないこと。
3. *JAK2*、*CALR*、*MPL* いずれかの遺伝子変異を認める。これらの遺伝子変異がない場合は、他のクローナルマーカーが存在するか、クローナルマーカーを認めない場合には、反応性の骨髄細網線維増生の所見がないこと。

小項目

下記のいずれかを2回連続して認める。

- a. 併存症によらない貧血
- b. 白血球数 $\geq 11,000/\mu\text{L}$
- c. 触知可能な脾腫がある
- d. 血清 LDH の上昇

大項目3つすべてと小項目を1つ以上満たす。

注：*JAK2*、*CALR*、*MPL* いずれの遺伝子変異も認めない場合には、他の頻度の高い遺伝子変異 (*ASXL1*、*EZH2*、*TET2*、*IDH1/IDH2*、*SRSF2*、*SF3B1*) の検索が診断の助けとなる。

注：反応性（二次性）の軽度細網線維増加（グレード1）を生じる病態としては、感染症、自己免疫疾患、慢性炎症、ヘアリー細胞白血病や他のリンパ系腫瘍、癌の転移、中毒による骨髄障害が挙げられる。

(4) PMF

大項目

1. 巨核球の増加と異形成が認められる。通常は、細網線維もしくはコラーゲン線維の増生（グレード2，3）を伴う。
2. *BCR-ABL* 陽性 CML、PV、ET、MDS や他の骨髄系腫瘍の WHO 基準をみたさないこと。
3. *JAK2*、*CALR*、*MPL* いずれかの遺伝子変異を認める。これらの遺伝子変異がない場合は、他のクローナルマーカーが存在するか、クローナルマーカーを認めない場合には、反応性の骨髄細網線維増生の所見がないこと。

小項目

下記のいずれかを2回連続して認める。

- a. 併存症によらない貧血
- b. 白血球数 $\geq 11,000/\mu\text{L}$
- c. 触知可能な脾腫がある
- d. 血清 LDH の上昇
- e. 白赤芽球症

大項目を3つすべて満たすか、大項目1、2と小項目を1つ以上満たす。

注：*JAK2*、*CALR*、*MPL*いずれの遺伝子変異も認めない場合には、他の頻度の高い遺伝子変異（*ASXL1*、*EZH2*、*TET2*、*IDH1/IDH2*、*SRSF2*、*SF3B1*）の検索が診断の助けとなる。

注：反応性（二次性）の軽度細網線維増加（グレード1）を生じる病態としては、感染症、自己免疫疾患、慢性炎症、ヘアリー細胞白血病や他のリンパ系腫瘍、癌の転移、中毒による骨髄障害が挙げられる。

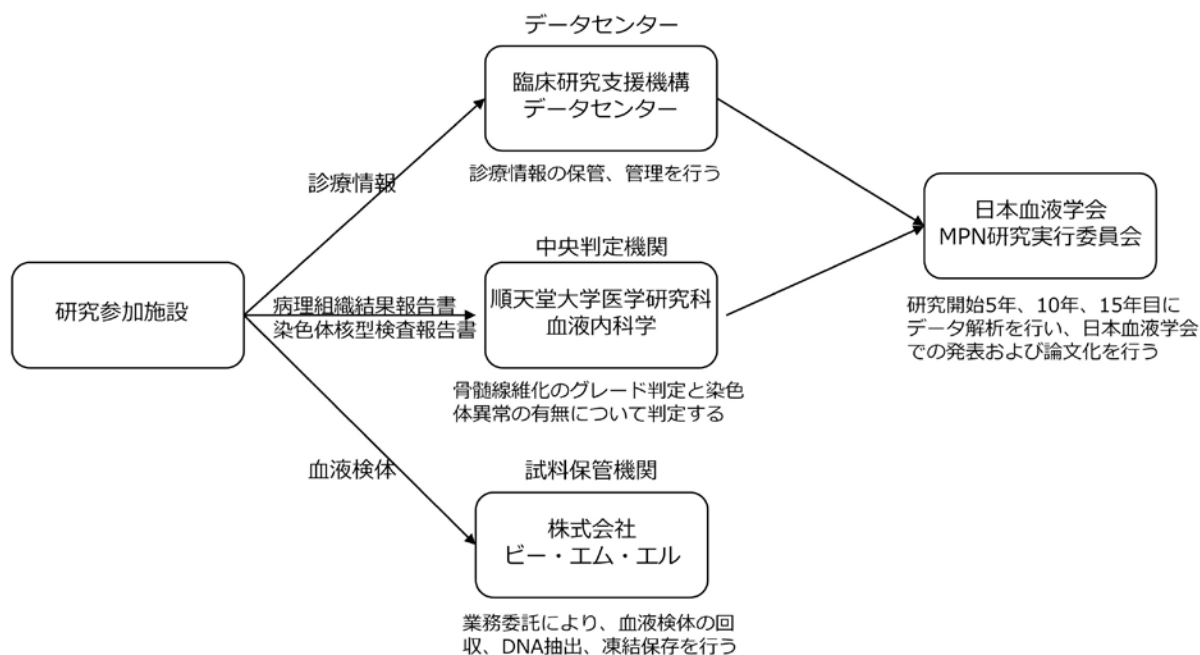
5.5.2. 遺伝子変異検査

診断を目的とする *JAK2V617F* 変異、*JAK2 exon12* 変異、*MPL* 変異、*CALR* 変異の検索は、各施設にて施行する。その際、検査法は各施設の判断に委ねる。なお、診断を目的とするため、診断が確定すれば、*JAK2V617F*、*JAK2 exon12*、*MPL*、*CALR* すべての遺伝子変異の検査は必要としない。なお、11.7. 遺伝子変異中央検査機関にて他施設の遺伝子検査の受け入れが可能である。

6. 手順

6.1. スケジュール

- (1) 本研究における役割と責任については「11. 実施体制」を参照。
- (2) 患者に別添説明文書に基づき説明を行った上で、本研究への参加について、文書にて同意を得る。



(3) 患者がすべての適格基準を満たすと判断した時点で、研究責任者又は研究分担者は、EDC (Electronic Data Capture) システムを用いて症例登録を行う。症例登録時に MPN-15 症例登録番号が発番され、以降のデータセンターとのやりとりには個人情報を用いず、発番された症例登録番号を用いる。EDC システムへのアクセスには、日本血液学会専門医の資格をもつ研究責任者が、データセンターへ施設登録を行うとともに、研究分担者ならびに研究責任者が指名する入力補助者の登録を行い、個人認証アカウントの取得が必要である。オンラインシステムへのアクセスは、そのアカウントを用いて行われる。

(4) 症例登録時は、下記のベースライン情報を、診療録より取得し、EDC システムにて入力する。すべてのデータは、送信時に暗号化される。

氏名のイニシャル、カルテ番号

性別、生年月日

診断日、診断名

検査値、既往歴、合併症、自覚症状評価

氏名のイニシャル、カルテ番号、生年月日は大規模コホート研究において重複登録を防ぐために必要である。イニシャルカルテ番号は重複登録チェックのみに用いられ、解析データには含まれない。

(5) 本研究の主旨を理解し、末梢血血液細胞の提供に同意された被験者から、日常診療で行う場合と同様な方法で、7~10mL の末梢血を採取する。採取した末梢血は、試料保管施設に送付する。試料保管施設では、採取した末梢血全量から DNA を抽出し、研究期間の間、凍結保管を行う。本研究では、DNA の保存のみを行い、遺伝子解析は行わない。

(6) 骨髄生検の病理結果報告書（病理所見、及び骨髄線維化のグレード評価）、および、染色体核型の検査結果を匿名化、MPN-15 症例登録番号を記載の上、中央判定機関に FAX 送信又は、郵送で送付する。いずれの検査も MPN の日常診療で行われるもので、検査結果には個人を特定できる情報は含まない。

(7) 登録後、予後、転帰、血栓症・出血性イベント、白血病への移行、および二次性骨髄線維症、真性多血症への移行について、EDC システムにて入力する。観察期間中は、1 年ごとに年 1 回治療状況について入力する。

(8) データセンターにより中央モニタリングを施行し、結果報告を年 1 回行う。第三者監査は行わない。

(9) 本研究の概要は、大学病院医療情報ネットワーク研究センターの臨床試験登録システム（UMIN-CTR）に登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新する。

(10) 5 年間の登録期間終了後、ベースライン（診断時）の解析を行う。ベースラインでは、わが国における MPN の臨床像を明らかにするために、末梢血血液検査、脾腫の頻度、全身症状のスコア、診断前もしくは診断時の血栓性・出血性イベントの既往の頻度、生活歴、既往歴、遺伝子変異（*JAK2V617F*, *JAK2 exon12*, *MPL*, *CALR*）の頻度について解析を行う。また、5 年間の登録期間終了時に、わが国における治療実態把握のため、MPN 治療方法別の解析も行い、経過中に使用された治療薬について使用状況を集計する。その後、わが国における MPN の予後を明らかにするために、10 年目で主要評価項目の生存曲線とリスク分類別の生存曲線を推定し、15 年目に最終解析を行い、研究成果を公表する。

7. 評価

主要評価項目：全生存率 Overall Survival Rate (OS)

副次評価項目：血栓症・出血性イベントの発症、白血病への移行、二次性骨髄線維症への移行、真性多血症への移行、二次発がん、MPN における自覚症状の評価 MPN-SAF TSS (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score)

探索的評価項目：ゲノム DNA の保存

7.1. 主要評価項目

全生存期間 Overall Survival (OS)

起算日からあらゆる原因による死亡日までの期間を全生存期間とする。生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

7.2. 副次評価項目

7.2.1. 血栓症・出血性イベントの発症

起算日から以下のイベントのいずれかが発症するまでの期間。

血栓性イベント

脳卒中・一過性脳虚血発作・心筋梗塞・狭心症・末梢閉塞性動脈疾患・肢端紅痛症・深部静脈血栓症・肺塞栓症

出血性イベント

脳出血、消化管出血・血尿・粘膜出血（口腔内・鼻粘膜）

7.2.2. 白血病への移行

MPN の経過中に、末梢血あるいは骨髄中の芽球が 20% を超えて増加した場合、白血病への移行と定義する。

7.2.3. 二次性骨髄線維症への移行

(1) PV からの二次性骨髄線維症への移行診断基準

< 必須項目 >

1. 以前に WHO 分類で PV と診断されている
2. grade 2-3 (0-3 スケールにて) の骨髄線維化がみられる

< 付加的項目 (2 項目を要する) >

1. 貧血がある、あるいは抗癌薬を投与されていないにもかかわらず瀉血の必要がない、あるいは抗癌薬投与の必要がない
2. 白赤芽球症を認める
3. 脾腫を認める
 - ・ 左肋骨弓から 5cm 以上の脾臓を触知
 - ・ 新たに脾臓を触知できる
4. 以下の症状が 2 つ以上みられる
 - ・ 6 カ月間に 10% 以上の体重減少がある
 - ・ 夜間盗汗
 - ・ 説明のできない 37.5°C 以上の発熱

(2) ET からの二次性骨髄線維症への移行診断基準

<必須項目>

1. 以前に WHO 分類で ET と診断されている
2. grade 2-3 (0-3 スケールにて) の骨髄線維化がみられる

<付加的項目(2項目を要する)>

1. 貧血あるいは基準値から Hb 2 g/dl 以上の低下がある
2. 白赤芽球症を認める
3. 脾腫を認める
 - ・ 左肋骨弓から 5cm 以上の脾臓を触知
 - ・ 新たに脾臓を触知できる
4. LDH の上昇(基準値を超える)
5. 以下の症状が 1 つ以上みられる
 - ・ 6 カ月間に 10%以上の体重減少がある
 - ・ 夜間盗汗
 - ・ 説明のできない 37.5°C を超える発熱

7.2.4. 真性多血症への移行

PV 以外の MPN と診断された症例が、経過中に病像が変化し、WHO 分類 2016 の PV の診断基準を見満たした場合、PV への移行と判断する。

7.2.5. 二次発がん

MPN と診断された症例が、経過中に病像が変化し、新たに他のがんを発症した場合、二次発がんとして定義する。その際の、がん種は問わない。

7.2.6. MPN-SAF TSS

Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score (24, 25)

0 から 10 点にスコア化された下記項目の合計スコア

24 時間以内に感じた倦怠感、疲労感

1 週間以内に経験した症状

早期腹満感

腹部不快感

無気力

集中力に関する悩み

夜間盗汗

かゆみ

骨痛

37.8℃以上の発熱

過去6ヶ月の体重減少

7.3. 探索的評価項目

7.3.1. ゲノムDNAの保存

別途同意説明文書にて同意の得られた症例については、末梢血サンプル7~10mLを試料保管施設に送付する。末梢血サンプル全量から抽出されたゲノムDNAは試料保管機関にて本研究期間保管する。保管された試料は日本血液学会学術・統計委員会で承認され、かつ研究の施行に関して該当研究施設の倫理委員会で承認が得られた研究計画に基づき、MPNの病態に関わるとされる遺伝子の変異解析に使用される。現時点では、症例登録期間終了後に、PMFの予後不良因子として同定された*ASXL1*、*SRSF2*遺伝子解析を想定している。今後、予後規定因子として同定される遺伝子変異について解析を想定しているが、その都度、本研究計画の変更申請を行う。子孫に受け継がれ得るゲノム又は遺伝子に関する情報（生殖細胞系列変異又は多型）の解析に用いる場合には、改めて審査を受ける。

8. 統計解析

5年間の登録期間終了後、ベースラインの解析を行う。MPN治療方法別の解析も行う。

その後、10年目で主要評価項目の生存曲線とリスク分類別の生存曲線を推定し、15年目に最終解析を行い、研究成果を公表する。

8.1. 解析対象集団

次の解析対象集団を用いる。

PV解析対象集団：PVと診断された登録例

ET解析対象集団：ETと診断された登録例

prePMF解析対象集団：prePMFと診断された登録例

PMF解析対象集団：PMFと診断された登録例

治療方法別解析対象集団：MPN解析対象集団のうち4年目の終わりまでに治療を開始した人

8.2. 予定症例数と根拠

1500 例

設定根拠

日本血液学会血液疾患登録による 2013 年集計では、PV 354 例、ET 610 例、PMF 87 例、3 疾患で計 1051 例が登録されている。本研究計画では、診断を厳密にすること、調査期間が長期に及ぶことから、血液疾患登録症例の約 3 割が本研究に参加すると見込むと、年間 300 例、5 年間の登録で解析対象として 1500 例が見込まれる。これは疾患別に ET が 900 例、PV が 500 例、prePMF/PMF が 100 例の予想である。

生存関数に指数分布を仮定し、形状パラメータを 0.025、0.04、0.12 とした場合、5 年生存率は 0.88、0.82、0.55 となり、この生存曲線は先行研究の ET、PV、PMF の生存曲線と類似する。それぞれ 900 例、500 例、100 例で、5 年後にその 10%、15%、45% にイベントが起こっているとしたとき、5 年生存率の 95% 信頼区間の幅は 4%、7%、22% となる。

8.3. 研究期間

登録期間 5 年（2016 年 4 月～2021 年 3 月）

観察期間 10 年（2031 年 3 月まで）

PV 500 例、ET 900 例、prePMF/PMF 100 例を予定するが、各疾患で登録症例数が不足した場合、3 疾患すべてが予定登録症例数に達するまで、全体の登録期間を 2 年まで延長することとし、個別の登録停止は行わない。ただし、すべての疾患が目標症例数に達した場合、登録期間 5 年を待たず、早期に終了する。

8.4. 統計手法

PV、ET、prePMF、PMF 解析対象集団において、OS についての全体、リスク分類（予後予測分類）別、遺伝子変異別、年齢別の Kaplan-Meier 曲線を算出する。Greenwood の公式を用いて全生存割合の両側 95% 信頼区間を求める。Cox 回帰分析により要因の影響を検討する。血栓症・出血性イベントについても同様の検討を行う。白血病への移行、二次発がんについて累積発生率を算出する。

ET 解析対象集団および PV 解析対象集団において、二次性骨髄線維症への移行に対する全体、リスク因子（予後予測分類）別、遺伝子変異別に累積発生率を推定する。

ET 解析対象集団において、真性多血症への移行の累積頻度を集計する。

PV、ET、prePMF、PMF 解析対象集団において、治療状況を記述する。

PV、ET におけるヘマトクリット値と血小板数のコントロール状況を記述する。

治療方法別解析対象集団において、治療状況やイベント発生状況を記述する。

9. 倫理

9.1. 規制要件

研究責任者は本研究計画書に合意することにより、本研究計画書、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、及び臨床研究の実施に関して該当する他の法規・法令に従って、臨床研究を実施することに同意する。

9.2. 倫理審査委員会

9.2.1. 研究機関の長への報告

研究責任者は年に1回進捗状況を、また研究が所属機関にて終了・中止した際にその旨を、倫理審査委員会での審議のため所属機関の長へ報告する。

9.2.2. 研究計画書の作成・改訂および研究責任者の変更

研究計画書の作成・改訂および研究責任者の変更にあたっては、倫理審査委員会での承認後、各参加施設の院長の許可を必要とする。

9.3. 説明と同意

研究分担者は、本研究に先立ち、被験者として適切と思われる者に対し、本研究について、別添説明文書を用いて十分な説明をする。その際、質問する機会と研究に参加するか否かを判断するのに、十分な時間を与える。説明文書を用いた説明の後、本研究への参加についての判断は被験者本人の自由意思による。参加の有無により被験者の診断や治療について利益又は不利益になるようなことはなく、また、一旦同意した後に、同意を取り消すことも可能であり、同意を取り消したことにより、被験者に不利益になることもない旨、被験者に十分説明した上で、同意を取得する。被験者本人の自由意思による同意が得られたときは、同意書に被験者の署名及び同意日を得る。説明を行った医師は、同意書に署名し、説明日を記入する。説明同意文書は、倫理審査委員会の要求ならびに「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の要求を満たすものとする。

9.4. 健康被害発生時の対処方法

本研究は、被験者に介入を行う研究ではないため、研究による健康被害の発生は原則としてないものと考えており、特別な補償は設けない。被験者から日常診療で行う場合と同様な方法で7-10mLの末梢血を採取するが、健康上問題ない量であると考え。万が一、採血時に気分が悪くなった被験者については、すぐに採取を中止し、担当医師が適切な対応を取る。

9.5. 個人情報保護

本研究にともなう個人情報のすべてのデータは、オンラインシステムにて送信されるが、送信時に暗号化される。本調査では、被験者を容易に特定し得る情報のうち、患者実名、自宅住所や電話番号の詳細な情報は用いないが、生年月日は用いるため、疾患登録システムで MPN-15 症例登録番号を付与するなど、情報の漏洩のないように厳重に取り扱う。症例登録時にイニシャル、カルテ番号はデータセンターにオンラインシステムを用いて送信されるが、データセンターがイニシャル、カルテ番号を利用するのは、二重登録のチェックに限られる。データセンターとの連携は、データ登録時に、データセンターより割り振られた MPN-15 症例登録番号を用いて行われる。本研究の成果は、国際・国内学会での発表および論文発表を予定している。その際、発表内容は個人を再同定されることのないよう厳重な内容確認を行う。収集された情報等の二次利用要請があった場合は、二次利用を行うプロトコルを本研究調整委員会で審議の上、承認された場合、連結不可能匿名化した上で供与可能とする。

本研究にともなう個人情報の取り扱いには十分注意し、情報の紛失や被験者個人が特定されることを防ぐため、以下に記載している措置を徹底する。登録時には、MPN-15 疾患登録番号が自動的に付加され、データセンターとの連携は、MPN-15 例登録番号を用いて行う。臨床情報は、診療録以外には、データセンターでのみ保管される。登録システムに保管されたデータはデータセンターにて管理され、入力した PC には保存されないため、該当施設では保管されない。EDC へのアクセスには、個別の個人認証アカウントの取得が必要であり、日本血液学会専門医の資格をもつ各参加施設の研究責任者により登録・管理される。オンラインシステムへのアクセスは、そのアカウントを用いて行われる。したがって、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに、診療情報を閲覧することはできない。

本研究の個人情報管理責任者は、各参加施設の個人情報管理責任者である。

病理検査結果および染色体核型検査結果は、検査所見のみ用いて、被験者の個人情報被すべで削除し、MPN-15 症例登録番号を付与し、中央判定施設へ FAX または郵便にて送付する。

データの管理責任者は、中央判定機関の責任者（「11.7. 中央判定機関」参照）である。

血液検体は、採血管に個人情報が付与されないよう MPN-15 症例登録番号を付与し、日本血液学会 MPN 研究実行委員会からの業務委託を受けて、株式会社ビー・エム・エルの該当施設担当者が、通常の検体回収と同様の方法で、試料保管施設へ搬送する。なお、保管ゲノム DNA の管理責任者は、試験保存機関の管理責任者（「11.9. 試料保存機関」参照）である。

9.6. 試料・情報の二次利用

本研究に関わる原資料等は参加施設にて、収集された情報等は研究期間中はデータセンターにて、その後論文発表後 10 年間は日本血液学会にて、保管された DNA 試料は試料保存機関にて論文発表後 5 年間保管する。情報・試料の破棄の時期については規定しない。

本研究で得られた情報について、日本血液学会統計調査委員会あるいは同学会で承認された研究グループなどによって、より詳細な調査・観察研究などの臨床研究が企画されることがある。この場合には、別途研究計画書が作成され、施設の倫理審査委員会と施設長の承認を受けた上で実施されるものとする。なお、当該研究内容については日本血液学会のホームページで情報公開を行う。

保管された DNA 試料は、現在特定されていない目的で、将来研究に用いられる可能性がある。想定される研究内容は、MPN の病態・予後に関わる遺伝子変異の検索である。現時点では、症例登録期間終了後に、PMF の予後不良因子として同定された *ASXL1*、*SRSF2* 遺伝子解析を想定している。今後、予後規定因子として同定される遺伝子変異について解析を想定している。その場合も、日本血液学会学術統計委員会で承認され、かつ研究の施行に関して該当研究施設の倫理委員会で承認が得られた研究計画に基づき、実施されるものとする。本研究計画においても、その都度変更申請を行う。

10. 研究管理

10.1. 品質管理

10.1.1. モニタリング

データセンターにより中央モニタリングを随時施行し、結果報告を年 1 回行う。第三者監査は行わない。

10.1.2. 試料・情報の保管・破棄

原資料等は参加施設にて、収集された情報等はデータセンターにて、保管された DNA 試料は試料保存機関にて、研究終了後 5 年間保管する。試料・情報の破棄の時期については規定しない。

10.2. 資金および利益相反

10.2.1. 資金

登録システムの作成，管理，維持にかかる費用は，日本血液学会が負担する。調査整理補助に伴う賃金，切手代などの費用は，各施設の事情に応じてまかなう。

10.2.2. 利益相反

本研究は、厚生労働科学研究における利益相反（Conflict of Interest:COI）の管理に関する指針（平成20年3月31日科発第0331001号厚生科学課長決定）に基づいて、患者が不当な不利益を被らないことを第一に考え、インフォームド・コンセント等に十分留意した上で、研究者・企業間の利益相反について、透明性の確保を基本として、科学的な客観性を保証するような適正な管理の下で実施されるものとする。本研究において、記載すべき経済的な利益関係や利益相反はない。研究者の個人的な利益相反の管理については、各施設の規定に従う。

10.3. 研究登録

本研究の概要を大学病院医療情報ネットワーク研究センターの臨床試験登録システム（UMIN-CTR）に登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新する。

10.4. 研究の公表

本研究の結果は学会発表あるいは論文掲載で研究終了後2年以内に公表する予定である。本研究中に収集されたデータは日本血液学会に帰属する情報であり、あらゆる出版物、論文抄録による研究結果の公表ならびに発表は、日本血液学会（研究代表者）の事前承諾が必要である。

11. 実施体制

11.1. 研究責任

一般社団法人 日本血液学会（JSH）

東京都文京区本郷 3-28-8 日内会館 8階

TEL：03-5844-2065 FAX：03-5844-2066

業務：研究の実施に対して責任を持つ。

11.2. 研究代表者

順天堂大学医学研究科 血液内科学

小松 則夫

業務：プロトコルの最終承認を行い、研究運営委員会を通じて研究全体を総括する。

11.3. 研究運営委員会

日本血液学会 MPN 研究実行委員会

委員長

順天堂大学 医学研究科 血液内科学 小松 則夫

副委員長

九州大学病院 血液・腫瘍内科 竹中 克斗

委員

山梨大学医学部 血液・腫瘍内科 桐戸 敬太

宮崎大学 第2内科（消化器内科、腫瘍内科、血液内科） 下田 和哉

長崎大学病院 血液内科 宮崎 泰司

日本医科大学 血液内科 山口 博樹

福島県立医科大学 血液内科学講座 池田 和彦

神戸大学医学部輸血・細胞治療部 南 陽介

鳥取県立中央病院 血液内科 田中 孝幸

川崎医科大学 血液内科 近藤 敏範

藤田保健衛生大学 血液内科 富田 章裕

近畿大学医学部 血液・膠原病内科 田中 宏和

札幌北榆病院 血液内科 今井 陽俊

名古屋医療センター 臨床研究センター 齋藤 俊樹

業務：本研究を発案・計画し、研究全体を運営・総括する。

11.4. 研究事務局

九州大学病院血液・腫瘍内科 竹中 克斗

特定非営利活動法人臨床研究支援機構(OSCR) データセンター

業務：研究運営委員会の指示に基づき本研究全体の進捗管理、調整及び記録の保管を行う。

11.5. データセンター

特定非営利活動法人臨床研究支援機構(OSCR) データセンター

〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸 4-1-1

TEL：052-951-1111（内線 2751） FAX：052-972-7740

業務：本研究における症例登録、データ管理、中央モニタリングを行う。

11.6. 統計解析責任者

独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター

嘉田 晃子

〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸 4-1-1

TEL：052-951-1111 FAX：052-972-7740

業務：本研究における統計解析業務に対して責任をもつ。

11.7. 中央判定機関

順天堂大学医学研究科 血液内科学 小松 則夫

TEL：03-5802-1069

FAX：03-3813-0841

業務：骨髄生検における線維化の判定を行う。

11.8. 試料保存機関

株式会社ビー・エム・エル

管理責任者 山口 敏和

株式会社ビー・エム・エル 先端技術開発本部 本部長 兼 検査本部 第三検査部 部長

〒350-1101 埼玉県川越市的場 1361-1 TEL：049-232-0793 FAX：049-232-0420

業務：日本血液学会 MPN 研究実行委員会からの業務委託を受けて、参加施設より血液検体を回収し、末梢血白血球よりゲノム DNA を抽出し、保管する。業務委託については、本研究計画の承認後、契約書を交わしてから行う。業務委託は、契約書に従って行うが、検体管理は、連結可能匿名化された MPN-15 症例登録番号のみを用いて行い、被験者の個人情報や、対応表は送付されない。検体は専用の鍵のかかる冷凍庫にて保管される。

11.9. 参加施設、研究責任者

順天堂大学医学研究科 血液内科学 小松 則夫

九州大学病院 血液・腫瘍内科 竹中 克斗

山梨大学医学部 血液・腫瘍内科 桐戸 敬太

宮崎大学 第2内科 下田 和哉

長崎大学病院 血液内科 宮崎 泰司

日本医科大学 血液内科 山口 博樹

福島県立医科大学 血液内科学講座 池田 和彦

神戸大学医学部輸血・細胞治療部 南 陽介

鳥取県立中央病院 血液内科 田中 孝幸

川崎医科大学 血液内科 近藤 敏範

藤田保健衛生大学 血液内科 富田 章裕

近畿大学医学部 血液・膠原病内科 田中 宏和

札幌北楡病院 血液内科 今井 陽俊

上記施設に加えて、下記をすべて満たす施設

- (1) 日本血液学会血液専門医が常勤医として勤務している施設および日本血液学会認定研修施設であること
- (2) 日本血液学会疫学調査「血液疾患登録」に登録されている施設
- (3) 症例選択基準を満たす検査が実施可能で、長期の観察研究に協力可能な施設

12. 文献

1. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(6):761-70.
2. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *The New England journal of medicine*. 2013;369(25):2379-90.
3. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *The New England journal of medicine*. 2013;369(25):2391-405.

4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
5. Dan K, Yamada T, Kimura Y, Usui N, Okamoto S, Sugihara T, et al. Clinical features of polycythemia vera and essential thrombocythemia in Japan: retrospective analysis of a nationwide survey by the Japanese Elderly Leukemia and Lymphoma Study Group. *International journal of hematology*. 2006;83(5):443-9.
6. Tefferi A, Spivak JL. Polycythemia vera: scientific advances and current practice. *Seminars in hematology*. 2005;42(4):206-20.
7. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874-81.
8. Vannucchi AM. How I treat polycythemia vera. *Blood*. 2014;124(22):3212-20.
9. Ruggeri M, Finazzi G, Tosi A, Riva S, Rodeghiero F, Barbui T. No treatment for low-risk thrombocythaemia: results from a prospective study. *British journal of haematology*. 1998;103(3):772-7.
10. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clinic proceedings*. 2006;81(2):159-66.
11. Passamonti F, Thiele J, Girodon F, Rumi E, Carobbio A, Gisslinger H, et al. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2012;120(6):1197-201.
12. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012;120(26):5128-33.
13. Cervantes F. Management of essential thrombocythemia. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2011;2011:215-21.
14. Kanakura Y, Miyakawa Y, Wilde P, Smith J, Achenbach H, Okamoto S. Phase III, single-arm study investigating the efficacy, safety, and tolerability of anagrelide as a second-line treatment in high-risk Japanese patients with essential thrombocythemia. *International journal of hematology*. 2014;100(4):353-60.

15. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009;113(13):2895-901.
16. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2010;115(9):1703-8.
17. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(4):392-7.
18. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2014;89(9):915-25. Epub 2014/08/16.
19. Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood*. 2011;117(13):3494-504.
20. Oritani K, Okamoto S, Tauchi T, Saito S, Ohishi K, Handa H, et al. A multinational, open-label, phase 2 study of ruxolitinib in Asian patients with myelofibrosis: Japanese subset analysis. *International journal of hematology*. 2015;101(3):295-304.
21. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *The New England journal of medicine*. 2012;366(9):787-98.
22. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *The New England journal of medicine*. 2012;366(9):799-807.
23. Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjian JJ, Gotlib J, Cervantes F, Mesa RA, et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase 3 trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica*. 2015.
24. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjian JJ, Slot S, Zweegman S, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(33):4098-103.

25. Geyer HL, Mesa RA. Therapy for myeloproliferative neoplasms: when, which agent, and how? Blood. 2014;124(24):3529-37.

13. 略語

CALR: Calreticulin

CML: chronic myeloid leukemia, 慢性骨髓性白血病

DIPSS plus: Dynamic International Prognostic Scoring System for PMF plus

ET: essential thrombocythemia, 本態性血小板血症

IPSET: International Prognostic Score for ET

MPN: myeloproliferative neoplasms, 骨髓增殖性腫瘍

MPN-SAF TSS: Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score

MPN-U: MPN-unclassifiable, 骨髓增殖性腫瘍-分類不能型

OS: Overall Survival

PMF: primary myelofibrosis, 原發性骨髓纖維症

PV: polycythemia vera, 真性多血症

WHO: World Health Organization