

本態性血小板血症の治療

桐戸敬太*

Emerging therapeutic strategies for essential thrombocythemia

Keita KIRITO

要約：本態性血小板血症 (essential thrombocythemia: ET) の予後を規定する因子は、血栓・出血の合併、骨髓線維症や急性骨髄性白血病への移行および他の固形腫瘍の合併であるが、現時点では、ET を治療に導く治療は確立されていないため、治療の目標は血栓・出血の抑制が主体となる。血栓・出血のリスクを評価し、それに沿って治療の選択がなされる。従来は、年齢と血栓・出血の既往歴のみに基づいてリスク分類が行われてきたが、最近ではドライバー変異の種類と心臓血管リスク因子の有無なども取り入れられている。さらには、非ドライバー変異の存在の影響も検討されている。治療手段は、アスピリンを用いた抗血小板療法と細胞減少治療に大別される。細胞減少治療としては、ハイドロキシカルバミドとアナグレリドがともに第一選択薬として位置付けられている。新たな治療薬としては、JAK 阻害剤ルキソリチニブおよびインターフェロン等があり臨床試験が進んでいる。

Key words: essential thrombocythemia, aspirin, hydroxycarbamide, anagrelide gene mutation

1. はじめに

本態性血小板血症 (essential thrombocythemia: ET) は骨髓増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasms: MPN) に分類される疾患であり、ドライバー変異の存在と血小板を中心とした骨髓系細胞の増加を特徴とする¹⁾。ドライバー変異としては、*JAK2V617F*、*Calreticulin exon9* 変異および *MPL* 変異が知られており、国内外の報告でもその出現頻度は40~50%、20~30%および10%程度とされる。ETの生命予後は、健常人と比べると著しく劣ることはないとされる。一方、血栓・出血の合併率は高く、発症・診断時にすでに20%程度の頻度で合併している。その後の経過中にも、約20~30%の症例で血栓・出血の併発がみられる¹⁾。このため、現時点においてもETの治療は血栓・出血の合併の抑制することが中心となっている。一方、ETでは様々な全身的な症状を伴うこと

も多く、生活の質や社会的活動に影響を認めることもある²⁾。

2. ETにおける血栓傾向の病態生理

ETを含むMPNにおいて、血栓合併の病態については、血小板や赤血球のみならず好中球、単球および血管内皮細胞などが関与していることが明らかになりつつある^{3,4)}。*JAK2V617F*を発現している好中球や血管内皮細胞ではPセレクトリンやインテグリンなどの接着分子の発現が増加していることが確認されている。また、MPN症例では炎症性サイトカインの産生上昇、また好中球から放出され血栓傾向に関わるとされるNETs (neutrophil extracellular traps) レベルが高いことが確認されている。さらに、MPN症例では、血管攣縮による冠動脈疾患の合併が高く、これには赤血球から放出される細胞外小胞の一種であるmicrovesicleが関与している。

*責任者連絡先：

山梨大学医学部血液・腫瘍内科
〒409-3898 山梨県中央市下河東1110
Tel: 055-273-9432, Fax: 055-273-1274
E-mail: kirito@yamanashi.ac.jp

表1 ETの生命予後評価 (IPSETとMIPSS-ET)

A スコアの実際			
リスク因子	IPSET		MIPSS-ET
	スコア		
年齢	60歳以上	2	4
	60歳未満	0	0
白血球数	11,000/ μ L以上	1	1
	11,000/ μ L未満	0	0
血栓症既往	あり	1	—
	なし	0	—
性別	男性	—	1
	女性	—	0
高リスク遺伝子変異*	あり	—	2
	なし	—	0

B スコアに基づいた予後評価			
	スコア	リスク分類	生存期間中央値
IPSET	0	低リスク	到達せず
	1~2	中間リスク	24.5年
	3~4	高リスク	14.7年
MIPSS-ET	0~1	低リスク	34.4年
	2~5	中間リスク	14.1年
	6>	高リスク	7.9年

*高リスク遺伝子変異：SRSF2, SF3B1, U2AF1もしくはTP53の変異

3. ETの予後とリスク評価

1) 生命予後のリスク評価

ET症例の生命予後は、一般的に同年齢の健常人と異ならないと考えられている。生命予後に関連する因子としては、白血球数増加、血栓の既往および年齢が抽出されており、これをもとにした生命予後予測スコアがIPSET (international prognostic score for ET) として発表されている⁵⁾。その後、ETにおいても多くの遺伝子変異の関与が明らかとなり、予後との関連性についても解析が進められた⁶⁾。これらの遺伝子変異情報をも組み込んだETの予後予測システムとして Mayo Clinic の Tefferi らは MIPSS-ET (mutation-enhanced international prognostic system) を発表している⁷⁾。このシステムでは予後不良遺伝子変異 (SRSF2, SF3B1, U2AF1 もしくは TP53) が存

表2 IPSET-Tに基づいた血栓リスク評価

A スコアの実際			
年齢	スコア		
	60歳以上	1	
60歳未満	0		
血栓症の既往	あり	2	
	なし	0	
JAK2V617F	あり	2	
	なし	0	
心臓・血管リスク	あり	1	
	なし	0	

B スコアに基づいた予後評価		
スコア	0~1	低リスク
スコア	2	中間リスク
	3~6	高リスク

在する場合2点、60歳以上を4点、男性である場合を1点そして白血球数が11,000/ μ Lを1点として、低リスク (0, 1点)、中間リスク (2~5点) および高リスク (6点以上) に層別化している⁷⁾。それぞれの群の生存期間中央値は、34.4年、14.1年および7.9年であった。表1にIPSETおよびMIPSS-ETを示す。

2) 血栓・出血のリスク評価

ETにおける血栓・出血発症のリスク因子としては、年齢 (60歳以上) と血栓・出血の既往とすることが一般的であった⁸⁾。これらの因子に加えて、JAK2V617F変異の存在、糖尿病、高血圧症、脂質異常症および喫煙などの心臓血管リスクの存在を加えた新たなリスク分類として、IPSET-TおよびRevised-IPSET-Tが提唱されている^{9,10)}。NCCNガイドラインをはじめ、最近の海外のガイドラインではIPSET-TもしくはR-IPSET-Tが採用されている。表2および表3にIPSET-TおよびR-IPSET-Tを示す。白血球数の増加が血栓リスクとなるかについては、さまざまな議論がある。最近のメタアナリシスでは、白血球数の上昇 (正常値以上) はETにおける動脈血栓リスクと関連 (relative risk 1.65) することが示されている¹¹⁾。血小板数の増加は、出血リスクと関連している¹²⁾。

表3 R-IPSET-Tに基づいた血栓リスク評価

	超低 リスク	低 リスク	中間 リスク	高 リスク	高 リスク
年齢	60歳 未満	60歳 未満	60歳 以上	60歳 以上	問わず
血栓症既往	なし	なし	なし	なし	あり
JAK2V617F変異	なし	あり	なし	あり	問わず

表4 血栓リスクに基づいたET治療

	超低リスク	低リスク	中間リスク	高リスク
アスピリン	なし	適応	適応	適応
細胞減少療法	なし	なし	適応	適応

4. ET治療の実際

ET治療の目的は、血栓・出血の抑制である。国内での治療の概略を表4に示す。以下には、それぞれの治療方法について、その根拠となったエビデンスについて示す。

1) 抗血小板薬

ETに対する抗血小板剤として、一般的には低用量アスピリンを用いることが推奨されている⁸⁾。しかしながら、PVとは異なりETにおけるアスピリンの血栓抑制効果については、前向きに臨床試験では検証がなされていない。低リスクET症例を対象とした後ろ向き解析研究では、未治療群とアスピリンを中心とした抗血小板療法を受けた群では、血栓イベントの発症率には相違を認めない結果であった¹³⁾。ただし、JAK2V617F陽性群に限ると抗血小板療法群では静脈血栓の発症が低く、また心血管リスクを要する群についての解析では、抗血小板療法群で動脈血栓が低かった¹³⁾。さらに、低リスクET症例についてドライバー変異に基づいて、抗血小板療法と無治療観察とを比較した解析が行われている¹⁴⁾。この解析では、CALR変異陽性例については、低用量アスピリンにより血栓イベントの発症率は抑制されず、逆に出血の合併症率が増加することが確認されている¹⁴⁾。なお、ETにおける抗血小板療法に関するメタアナリシスも行われているが、明らかな血栓抑制効果は確認されなかったと結論づけられている¹⁵⁾。最近、アスピリンの投与方法の違いにより、ET症例

における血小板機能の抑制効果に相違がみられるかについての研究結果が発表されている¹⁶⁾。COX1阻害を指標とした解析により、1日1回投与と比較し1日に2ないし3回投与することで有意に血小板機能が抑制されるとしている¹⁶⁾。

2) 細胞減少療法

(1) ハイドロキシウレア

①ハイドロキシウレアのエビデンスと位置づけ ETにおける細胞減少治療においてハイドロキシウレア(hydroxyurea: HU)は、長らく中心的な役割を果たしている。HUがETに対して、血栓の合併を抑制していることは、1995年に発表された前向き試験において確認されている¹⁷⁾。さらに、アナグレリドを対照とした2つのランダム化比較試験が行われており^{18,19)}、血栓イベントの抑制についてHUはアナグレリドにまさる¹⁸⁾、あるいは同等である¹⁹⁾ことが確認されている。これらの臨床試験は、高リスク症例を対象としているが、最近40~59歳でかつ他のリスク因子(血栓既往、高血圧症や糖尿病などの心血管リスク因子および150万/ μ L以上の血小板増加)のない群を対象として、HU+アスピリンとアスピリン単独での2群の前向き比較試験の結果が発表された²⁰⁾。プライマリーエンドポイントは、動脈・静脈血栓の発症、重篤な出血の合併および心血管合併症のいずれかまでの期間とされた。両グループでの相違は認められなかった。また、生存や骨髄線維症・AMLへの移行についても両群では差がない結果であった。これより、この年齢の群でかつ他のリスク因子のない場合には、HUの使用は推奨されないと結論づけられている²⁰⁾。一方、米国のSEERデータベースをもとにした後ろ向きコホート研究により、66歳以上のET症例では、HUの使用と血栓イベントの低下また生存率の改善との関連が確認されている²¹⁾。

②ハイドロキシウレアの有害事象 HUに関連する有害事象としては、皮膚・粘膜障害や発熱などがある。HUで治療を行ったMPN症例3,411例についての解析では、約5%でこれらの有害事象が認められている²²⁾。また、PVおよびETにおけるHUの使用は非黒色腫皮膚癌の発症リスクとなることも指摘されている²³⁾。国内からの報告例は少ないが、我々は

最近 HU での治療中に頭皮に扁平上皮癌を発症した PV 症例を経験している²⁴⁾。日本人症例においても、皮膚癌の発症は注意すべき HU の有害事象と考えられる。HU が骨髓線維症や AML の病型移行を促す可能性については、多くの議論がなされている。Blast phase MPN 症例のうち、HU の治療歴を有する場合には TP53 変異を伴う例が多いことが報告されていることなどより、HU の使用が MPN における病型移行のリスクとなるのではないかと想定された。しかしながら、その後の観察研究においては、HU と病型移行との関連性は明らかになっていない²⁵⁾。

(2) アナグレリド

①アナグレリドのエビデンスと位置づけ アナグレリドは、当初 phosphodiesterase III 阻害剤として開発されたが、血小板減少作用を有することが明らかになり、ヨーロッパでは 1990 年代より ET の治療薬として用いられてきた。その後、HU を対象としたランダム化試験によりその血栓・出血の抑制効果について検証を受けている^{18,19)}。国内においても、高リスク ET 症例を対象とした Phase III 試験が行われ、血小板減少効果と安全性について評価された^{26,27)}。これらの臨床試験の結果をもって、国内のガイドラインにおいてはアナグレリドは、高リスク ET 症例の細胞減少治療の第一選択薬として位置付けられている⁸⁾。さらに、国内からは観察研究として高リスク ET 症例に対するアナグレリドの血小板減少効果についての発表がなされている^{28,29)}。

②アナグレリドの有害事象 アナグレリドの有害事象としては、国内臨床試験などでも頭痛や動悸が比較的高頻度に確認されている。アナグレリドが心機能を低下させるかについては、HU を対象に左室駆出率を指標としてランダム化比較試験で検証が行われている³⁰⁾。その結果、左室駆出率の変化は両群で相違がないことが確認された³⁰⁾。一方、アナグレリドの投与と腎障害との関連性が指摘されており³¹⁾、今後の展開には注意する必要がある。ヨーロッパでの大規模な解析では、アナグレリドとアスピリンの併用により、出血リスクが増加するとの指摘もなされている³²⁾。

5. 妊孕可能年代での ET 症例への対応

ET は、妊孕性のある年代の女性にも比較的多く発症する。このような年代の ET 症例では、妊娠前および妊娠・出産に関する課題にも対応する必要がある。一般的に、ET 症例においては正常出産にいたる比率が低いことが指摘されている。2018 年に発表された Greisshammer らの文献をもとにした解析では、正常出産率は 68.5%であった³³⁾。また、母体の合併症として重篤な血栓が 1.8%、出血が 2.4%に確認されている³³⁾。イギリスにおける前向きコホート研究では、2010 年から 2012 年に MPN を伴う妊娠例が 58 例あり、うち 47 例は ET 合併例であった³⁴⁾。この報告では、流産率は 1.7%であった。一方、9%に子癩前症の合併が見られている³⁴⁾。最近発表されたメタアナリシスでは、1,210 例の MPN 症例の妊娠のうち、71.3%が正常出産であった³⁵⁾。ET 症例に挙児希望がある場合には、あらかじめこのようリスクがあることを、血液内科医のみならず産科医も交えて十分に話し合っておく必要がある。

ET 症例が妊娠した場合の対応については、症例数も少なく明確なエビデンスに基づいた治療指針は構築されていない。海外のガイダンスではアスピリンや低分子量ヘパリンを用いた血栓予防が推奨されている³⁶⁾。また、以前の妊娠時に正常出産にいたらなかったり血栓・出血の合併を認めた場合、あるいは血小板数が著明に増加している場合には、細胞減少治療の併用を検討する。細胞減少治療としては、HU は催奇形性の問題、アナグレリドは胎盤を通過し胎児の血小板減少を誘発するなどの懸念があり一般的には禁忌である³⁶⁾。一方、インターフェロンについては、その併用により正常出産に至った症例が国内外より報告されている³⁷⁾。特に PEG 化製剤の併用が望ましいとの意見がある³⁶⁾。ただし、国内においては、ET に対するインターフェロン治療は適応外使用であることは、留意しておく必要がある。アスピリンとインターフェロンの使用については、正常出産のオッズ比上昇と関連することが、最近発表されたメタアナリシスで報告されている³⁵⁾。

6. 開発中・臨床試験中の薬剤

ETに対する新たな治療薬の開発も進められている。以下に代表的な薬剤について示す。

1) ルキシソリチニブ

JAK1/JAK2 阻害剤ルキシソリチニブは、国内外で骨髄線維症および真性多血症の治療薬として承認を受けている。骨髄線維症に対しては、脾腫の軽減および全身症候の改善効果が確認されている。真性多血症においては、HU 不応・不耐容症例に対して、ヘマトクリット値低下を含めた血液所見の改善、脾腫軽減さらに全身症候の改善効果が認められる。ETを対象としたルキシソリチニブの臨床試験についても、HU 不応・不耐容例を対象として行われている。ルキシソリチニブの投与量ごとに比較を行った Phase2 試験では、25 mg の1日2回投与群および50 mg 1回投与群血小板数の低下効果および全身症状の改善が得られることが確認された³⁸⁾。一方、同様にHU 不応・不耐容のET症例について、ルキシソリチニブと best available therapy (BAT) にランダムに振り分けられた Phase2 試験 (MAJIC-ET 試験) では、1年時点での両群における complete response (血小板数<40万/ μ L, 白血球数1万/ μ L および脾腫を認めず) に有意差は確認できなかった³⁹⁾。また、血栓・出血および病型移行についても両群で差は見られなかった³⁹⁾。MAJIC-ET 試験症例を対象して、ドライバー変異および非ドライバー変異の存在が治療反応に及ぼす影響についても解析が行われている⁴⁰⁾。ドライバー変異の影響については、*JAK2V617F* 変異陽性例では他の変異例と比較し、血小板減少効果が得られやすい傾向にあった。ルキシソリチニブ中断に至る理由として、*JAK2V617F* 陽性症例では病型移行が多かったが、非*JAK2V617F* 陽性では治療不応が多かった。非ドライバー変異は、ベースラインにおいて約30%の症例で認められており、*TET2* 変異、*TP53* 変異および*SF3B1* 変異の順に頻度が高い結果であった。*TP53* 変異および*SF3B1* 変異の存在は、病型移行との関連性が確認された。ルキシソリチニブの使用はこれらの変異による病型進行の抑制への関与は確認できなかった⁴⁰⁾。

2) インターフェロン

ETを対象としたインターフェロン (interferon: IFN) の臨床試験は、古くは1980年代まで遡る⁴¹⁾。当初は、その有害事象のために高い中断率が課題であった。2000年代以後に、ポリエチレングリコール (PEG) を結合させた製剤が開発され、ETを含むMPNに対する臨床試験が行われている。Qunitas-Cardamaらは40例のPVおよび39例のET症例に対してPEG-IFN- α -2aを用いた臨床試験を行っている⁴²⁾。観察期間中央値は21ヶ月であり、ET症例のうち76%において血小板数が40万/ μ Lかつ血栓症の合併なしと定義された complete hematologic response (CHR) が得られている。*JAK2V617F* 変異陽性については allele burden (AB) 値の変化も経時的に解析がなされており、ET症例では1例で*JAK2V617F* ABの完全な消失が確認されている⁴²⁾。この集団については、さらに観察期間中央値42ヶ月後⁴³⁾ および83ヶ月後⁴⁴⁾ の follow-up 解析が行われている。83ヶ月解析時点までの脱落者は18例 (22%) であった。HUに不応・不耐容の高リスクET (65例) およびPV (50例) 症例を対象とした、PEG-IFN- α 2aのPhase2試験も行われている⁴⁵⁾。プライマリーエンドポイントは、ELN (European Leukemia Net) 基準での完全寛解 (complete response: CR) および部分寛解 (partial response: PR) の到達率とされた。ET症例では22%がCR, 38%がPRに到達しており、*CALR* 遺伝子変異陽性例の方がCR達成率が高い結果であった⁴⁵⁾。イギリスからは、臨床試験外で様々な理由によりIFNで治療を受けたET症例の治療成績についても報告されている⁴⁶⁾。53例が解析対象であり、うち40例でCHRが達成されている。追跡期間中央値は9年であり、治療中断に至った例は6例 (11%) のみであった。また、骨髄線維症およびAMLへの移行例は認められなかった⁴⁶⁾。国内においては、IFNは未承認であるが妊娠例などを中心に使用例の報告がなされている³⁷⁾。新たなIFNとしては、Ro-PEG-IFN- α 2bが注目されている。これまでにPVを対象とした臨床試験の結果が報告されている。HUをコントロール群としたランダム化Phase3試験 (PROUD-PV試験) では、血液学的効果・脾臓縮小効果についてHUに対するRo-PEG-IFN- α 2bの非劣勢が証明されてい

る⁴⁷⁾。さらに、この試験の登録症例については、延長試験 (CONTINUATION-PV 試験) に進み引き続き解析が行われている。Ro-PEG-INF- α 2b 群では CHR 到達例の比率がその後も増加したのに対して、HU 群では低下したことから 36 ヶ月時点での解析では Ro-PEG-INF- α 2b 群の方が勝る結果となった⁴⁷⁾。また、JAK2V617F AB についても Ro-PEG-INF- α 2b 群では低下傾向を維持していた。現在、ET についてもアナグレリドを対象とした Ro-PEG-INF- α 2b のランダム化試験 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04285086) が行われており、国内からもいくつかの施設が参加している。

3) その他

TP53 制御に関わる分子である MDM2 をターゲットとした Idasanutlin, Lysine-specific demethylase1 (LSD1) 阻害剤である IMG7289 (bomedemstat) などが開発中であり、臨床試験が進められている⁴⁸⁾。

7. 結論

ET 治療において、血栓リスクのコントロールについては前向き臨床試験も行われ、エビデンスが確立されつつある。一方、ET の病的クローンを根絶を目指し、病型移行の抑制ひいては治癒を目標とした治療法の開発はまだ発展途上である。今後は、血栓・出血イベントの抑制のみならず ET の治癒を目指した治療の確立が必要であると考えられる。

著者の利益相反 (COI) の開示：

講演料・原稿料など (ノバルティスファーマ株式会社、武田薬品工業)

文献

- 1) Tefferi A, Pardanani A: Essential Thrombocythemia. *N Engl J Med.* **381**: 2135–2144, 2019.
- 2) Harrison CN, Koschmieder S, Foltz L, et al.: The impact of myeloproliferative neoplasms (MPNs) on patient quality of life and productivity: Results from the international MPN Landmark survey. *Ann Hematol* **96**: 1653–1665, 2017.
- 3) Hasselbalch HC, Elvers M, Schafer AI: The pathobiology of thrombosis, microvascular disease, and hemorrhage in the myeloproliferative neoplasms. *Blood* **137**: 2152–2160, 2021.
- 4) Guy A, Poisson J, James C: Pathogenesis of cardiovascular events in BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* **35**: 935–955, 2021.
- 5) Passamonti F, Thiele J, Girodon F, 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* **120**: 1197–1201, 2012.
- 6) Tefferi A, Lasho TL, Guglielmelli P, et al.: Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Adv* **1**: 21–30, 2016.
- 7) Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al.: Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythemia and polycythaemia vera. *Br J Haematol* **189**: 291–302, 2020.
- 8) Shimoda K, Takahashi N, Kirito K, et al.: JSH Practical Guidelines for Hematological Malignancies, 2018: I. Leukemia-4. Chronic myeloid leukemia (CML)/myeloproliferative neoplasms (MPN). *Int J Hematol* **112**: 268–291, 2020.
- 9) Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al.: Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization–essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood* **120**: 5128–5133, 2012.
- 10) Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, et al.: Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J* **5**: e369, 2015.
- 11) Carobbio A, Ferrari A, Masciulli A, et al.: Leukocytosis and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: A systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* **3**: 1729–1737, 2019.
- 12) Guglielmelli P, Gangat N, Coltro G, et al.: Mutations and thrombosis in essential thrombocythemia. *Blood Cancer J* **11**: 77, 2021.
- 13) Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Pereira A, et al.: Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood* **116**: 1205–1210, 2010.
- 14) Alvarez-Larrán A, Pereira A, Guglielmelli P, et al.: Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with CALR mutation. *Haematologica* 2016.
- 15) Chu DK, Hillis CM, Leong DP, et al.: Benefits and risks of antithrombotic therapy in essential thrombocythemia: A systematic review. *Ann Intern Med* **167**: 170–180, 2017.
- 16) Rocca B, Tosetto A, Betti S, et al.: A randomized double-blind trial of 3 aspirin regimens to optimize antiplatelet therapy in essential thrombocythemia. *Blood* **136**: 171–182, 2020.
- 17) Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al.: Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* **332**: 1132–1136, 1995.
- 18) Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al.: Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* **353**: 33–45, 2005.
- 19) Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al.: Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: The ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood* **121**: 1720–1728, 2013.
- 20) Godfrey AL, Campbell PJ, MacLean C, et al.: Hydroxycarbamide plus aspirin versus aspirin alone in patients with essential thrombocythemia age 40 to 59 years without high-risk features. *J Clin Oncol* **36**: 3361–3369, 2018.

- 21) Podoltsev NA, Zhu M, Zeidan AM, et al.: Impact of hydroxyurea on survival and risk of thrombosis among older patients with essential thrombocythemia. *J Natl Compr Canc Netw* **17**: 211–219, 2019.
- 22) Antonioli E, Guglielmelli P, Pieri L, et al.: Hydroxyurea-related toxicity in 3,411 patients with Ph⁻-negative MPN. *Am J Hematol* **87**: 552–554, 2012.
- 23) Gómez M, Guillem V, Pereira A, et al.: Risk factors for non-melanoma skin cancer in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Eur J Haematol* **96**: 285–290, 2016.
- 24) 鈴木愛, 前島え, 大沼毅, 他: Hydroxycarbamideによる細胞減少療法中に頭部扁平上皮がんを発症した真性赤血球増加症. *臨床血液* **61**: 1670–1672, 2020.
- 25) Cuthbert D, Stein BL: Therapy-associated leukemic transformation in myeloproliferative neoplasms—What do we know? *Best Pract Res Clin Haematol* **32**: 65–73, 2019.
- 26) Kanakura Y, Miyakawa Y, Wilde P, et al.: 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. *Int J Hematol* **100**: 353–360, 2014.
- 27) Kanakura Y, Shirasugi Y, Yamaguchi H, et al.: A phase 3b, multicenter, open-label extension study of the long-term safety of anagrelide in Japanese adults with essential thrombocythemia. *Int J Hematol* **108**: 491–498, 2018.
- 28) Ito T, Hashimoto Y, Tanaka Y, et al.: Efficacy and safety of anagrelide as a first-line drug in cytoreductive treatment-naïve essential thrombocythemia patients in a real-world setting. *Eur J Haematol* **103**: 116–123, 2019.
- 29) Hashimoto Y, Ito T, Tanaka Y, et al.: Comparison of starting doses of anagrelide as a first-line therapy in patients with cytoreductive therapy-naïve essential thrombocythemia: Difference between starting at 0.5 and 1.0 mg/day. *Int J Hematol* **112**: 33–40, 2020.
- 30) Gotic M, Egyed M, Gercheva L, et al.: Cardiovascular safety of anagrelide hydrochloride versus hydroxyurea in essential thrombocythaemia. *Cardiovasc Toxicol* **21**: 236–247, 2021.
- 31) Kwiatkowski J, Kuliszkiewicz-Janus M, Rymer W, et al.: Treatment of essential thrombocythemia with anagrelide is associated with an increased risk of worsened kidney function. *Pharmacology* 2021.
- 32) Birgegård G, Besses C, Griesshammer M, et al.: Treatment of essential thrombocythemia in Europe: A prospective long-term observational study of 3649 high-risk patients in the Evaluation of Anagrelide Efficacy and Long-term Safety study. *Haematologica* **103**: 51–60, 2018.
- 33) Griesshammer M, Sadjadian P, Wille K: Contemporary management of patients with BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms during pregnancy. *Expert Rev Hematol* **11**: 697–706, 2018.
- 34) Alimam S, Bewley S, Chappell LC, et al.: Pregnancy outcomes in myeloproliferative neoplasms: UK prospective cohort study. *Br J Haematol* **175**: 31–36, 2016.
- 35) Maze D, Kazi S, Gupta V, et al.: Association of treatments for myeloproliferative neoplasms during pregnancy with birth rates and maternal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open* **2**: e1912666-e, 2019.
- 36) Robinson SE, Harrison CN: How we manage Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms in pregnancy. *Br J Haematol* **189**: 625–634, 2020.
- 37) Edahiro Y, Yasuda H, Gotoh A, et al.: Interferon therapy for pregnant patients with essential thrombocythemia in Japan. *Int J Hematol* **113**: 106–111, 2021.
- 38) Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A, et al.: Ruxolitinib for essential thrombocythemia refractory to or intolerant of hydroxyurea: Long-term phase 2 study results. *Blood* **130**: 1768–1771, 2017.
- 39) Harrison CN, Mead AJ, Panchal A, et al.: Ruxolitinib vs best available therapy for ET intolerant or resistant to hydroxycarbamide. *Blood* **130**: 1889–1897, 2017.
- 40) O’Sullivan JM, Hamblin A, Yap C, et al.: The poor outcome in high molecular risk, hydroxycarbamide-resistant/intolerant ET is not ameliorated by ruxolitinib. *Blood* **134**: 2107–2111, 2019.
- 41) Velu T, Delwiche F, Gangji D, et al.: Therapeutic effect of human recombinant interferon-alpha-2C in essential thrombocythaemia. *Oncology* **42** Suppl 1: 10–14, 1985.
- 42) Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, et al.: Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol* **27**: 5418–5424, 2009.
- 43) Quintás-Cardama A, Abdel-Wahab O, Manshouri T, et al.: Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon α -2a. *Blood* **122**: 893–901, 2013.
- 44) Masarova L, Patel KP, Newberry KJ, et al.: Pegylated interferon alfa-2a in patients with essential thrombocythaemia or polycythaemia vera: A post-hoc, median 83 month follow-up of an open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol* **4**: e165–e75, 2017.
- 45) Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H, et al.: Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. *Blood* **134**: 1498–1509, 2019.
- 46) Desterro J, McLornan DP, Curto Garcia N, et al.: Essential thrombocythaemia treated with recombinant interferon: ‘real world’ United Kingdom referral centre experience. *Br J Haematol* **186**: 561–564, 2019.
- 47) Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al.: Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): A randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. *Lancet Haematol* **7**: e196–e208, 2020.
- 48) Venugopal S, Mascarenhas J: Novel therapeutics in myeloproliferative neoplasms. *J Hematol Oncol* **13**: 162, 2020.