

(別添様式1-1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；日本内分泌外科学会、日本甲状腺外科学会、日本頭頸部外科学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	パクリタキセル (Paclitaxel)
	販売名	タキソール注射液 30mg、同注射液 100mg
	会社名	ブリストル・マイヤーズ株式会社
	国内関連学会	日本内分泌外科学会 日本甲状腺外科学会 日本頭頸部外科学会 (選定理由) 国内第Ⅱ相臨床試験で有効性が確認されたため。
要望内容	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	甲状腺未分化癌
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	パクリタキセルとして、1日1回80mg/m ² (体表面積)を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続する。これを1クールとして、投与を繰り返す。
	備考	(特記事項等)
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<p>希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対 象患者数、 推定方法 について も記載す る。)</p>	<p>年間約 200～300 人</p> <p><推定方法> がん情報サービス（公益財団法人がん研究振興財団）の 2016 年部 位別予測がん罹患数では、甲状腺癌罹患数を 18,100 人（男性 4,600 人、女性 13,500 人）と予測している。甲状腺未分化癌は、甲状腺 癌の 1.4%前後をしめると報告されているので（甲状腺腫瘍診療ガイ ドライン 2010 年版）、上記推定対象者数となった。</p>
<p>国内の承 認内容 (適応外 薬のみ)</p>	<p>効能・効果 卵巣癌，非小細胞肺癌，乳癌，胃癌，子宮体癌，再発又は遠隔転移 を有する頭頸部癌，再発又は遠隔転移を有する食道癌，血管肉腫， 進行又は再発の子宮頸癌，再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍， 卵巣腫瘍，性腺外腫瘍）</p> <p>用法及び用量 非小細胞肺癌及び子宮体癌にはA法を使用する。 乳癌にはA法又はB法を使用する。 卵巣癌にはA法又はカルボプラチンとの併用でC法を使用する。 胃癌にはA法又はE法を使用する。 再発又は難治性の胚細胞腫瘍には他の抗悪性腫瘍剤と併用でA法を 使用する。 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌，再発又は遠隔転移を有する食 道癌，血管肉腫にはB法を使用する。 進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用において，D法 を使用する。</p> <p>A法： 通常，成人にはパクリタキセルとして，1日1回210mg/m²（体表面積） を3時間かけて点滴静注し，少なくとも3週間休薬する。これを1クール として，投与を繰り返す。</p> <p>B法： 通常，成人にはパクリタキセルとして，1日1回100mg/m²（体表面積） を1時間かけて点滴静注し，週1回投与を6週連続し，少なく とも2週間休薬する。これを1クールとして，投与を繰り返す。</p> <p>C法： 通常，成人にはパクリタキセルとして，1日1回80mg/m²（体表面積） を1時間かけて点滴静注し，週1回投与を3週連続する。これを1 クールとして，投与を繰り返す。</p> <p>D法：</p>

	<p>通常，成人にはパクリタキセルとして，1日1回135mg/m²(体表面積)を24時間かけて点滴静注し，少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして，投与を繰り返す。</p> <p>E法： 通常，成人にはパクリタキセルとして，1日1回80mg/m²(体表面積)を1時間かけて点滴静注し，週1回投与を3週連続し，少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして，投与を繰り返す。 なお，投与量は，患者の状態により適宜減量する。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし，該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は，最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/>イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input type="checkbox"/>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違いを踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>現在、本邦で甲状腺未分化癌に対して承認されている薬剤は、レンバチニブのみであるが、レンバチニブによる重篤な有害事象が予測される症例ではその使用ができない。また、その治療効果も限定的であり、他の有効な薬剤が望まれている。</p>
<p>追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>可 <input type="checkbox"/>不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での承認内容〕		
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		
	米国 1)	販売名 (企業名)	承認なし。
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国 2)	販売名 (企業名)	承認なし。
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国 3)	販売名 (企業名)	承認なし。
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
仏国 4, 5)	販売名 (企業名)	承認なし。	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
加国 6)	販売名 (企業名)	承認なし。	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
豪州 7)	販売名 (企業名)	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
欧米等6か国	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		
米 国	ガイ	1) American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. Thyroid.	

<p>での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<p>ド ラ イ ン 名</p>	<p>2012;22, 1104-39.⁸⁾ 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma (Ver.2, 2017) (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)⁹⁾</p>
	<p>効 能 ・ 効 果 (ま た は 効 能 ・ 効 果 に 関 連 の あ る 記 載 箇 所)</p>	<p>American Thyroid Association (ATA) Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer では、1124 ページの Table 6 に “Examples of Chemotherapy Regimens in Advanced Anaplastic Thyroid Carcinoma” として化学療法のレジメンが記載されており、パクリタキセル単剤での治療が提示されている。 NCCN ガイドラインでは、未分化癌に対する systemic therapy として上記の表が転載されている。</p>
	<p>用 法 ・ 用 量 (ま た は 用 法 ・ 用 量 に 関 連 の あ る 記 載 箇 所)</p>	<p>パクリタキセル 60-90mg/m² を週 1 回投与。 または パクリタキセル 135-200mg/m² を 3-4 週毎に投与。 または パクリタキセル 80mg/m² を day 1, 8, 15 に投与し、21 日または 28 日を 1 サイクルとして治療を行う。 ATA Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer 中の Table 6 に、パクリタキセル 60-90mg/m² の weekly 投与方法の記載があるが、表中に根拠にしている文献の記載はない。しかし、1123 ページには、” However, reported dosages of paclitaxel (225 mg/m² IV weekly) were incorrect since paclitaxel dosages should instead be 60-90mg/m² IV weekly to assure safety.” との記載があり、パクリタキセル週 1 回 60-90mg/m² の投与が推奨されている。また、この論文の参考文献の#104 に Higashiyama 論文 (下記根拠論文 2)) が引用されており (Higashiyama 論文は、1113 ページに術前化学療法の例として</p>

		<p>引用されている)、Higashiyama 論文での使用法(週1回80mg/m²を day 1、8、15 に点滴静注し、21 日または 28 日を 1 サイクルとして治療を行う)が考慮に入れて書かれたものと考えられる。</p> <p>NCCN ガイドラインでは、54 ページ(ANAP-A)に、上記の American Thyroid Association Guidelines の表が転載されている。NCCN ガイドラインでは、Discussion の 96 ページ(MS-40)に、</p> <p>”Single-agent paclitaxel may be benefit some patients with newly diagnosed ATC; increased survival has been reported in patients with stage IVB disease (#512-514). If weekly paclitaxel is used, the ATA Guidelines recommend using paclitaxel at 60 to 90mg/m² IV weekly and not the dose previously reported in the study by Ain et al.” と記載されており、参考文献#512 として、Higashiyama 論文を、#514 として Ain 論文(下記根拠論文 1))を引用している。</p> <p>また、ATA Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer 論文の 1113 ページに、Higashiyama 論文(reference #104)を引用して、”Likewise, neoadjuvant chemotherapy (#104) may prove effective in permitting delayed primary resection in similar circumstances.”との記述があり、術前化学療法でのパクリタキセル weekly 投与方法の有効性を述べている。</p>
ガイ ド ラ イ ン の 根 拠 論 文		<p>1) Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. <i>Thyroid</i>. 2000;10:587-94.¹⁰⁾</p> <p>2) Higashiyama T1, Ito Y, Hirokawa M, et al. Induction chemotherapy with weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid carcinoma. <i>Thyroid</i>. 2010; 20: 7-14.¹²⁾</p>
備 考		<p>ガイドライン 2)では、未分化癌に対する全身化学療法については、ガイドライン 1)を引用している。</p>
英 国	ガ イ ド ラ イ ン 名	<p>British thyroid association guidelines for the management of thyroid cancer (http://www.british-thyroid-association.org/current-bta-guidelines-)¹¹⁾</p>

	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	甲状腺未分化癌に対して考慮される治療の一つとしてパクリタキセルを提示。
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	具体的な提示はない。
	ガイドラインの根拠	1) Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. <i>Thyroid</i> . 2000;10:587-94. ¹⁰⁾

	文	2) Higashiyama T1, Ito Y, Hirokawa M, et al. Induction chemotherapy with weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid carcinoma. <i>Thyroid</i> . 2010; 20: 7-14. ¹²⁾
	備考	
独 国	ガイドライン名	Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> . 2012;23 (Supplement 7):vii110-vii119. ¹³⁾
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	甲状腺未分化癌。
	用法・用量 (または用法・用量)	本文中でパクリタキセルを提示しているが、具体的な提示はない。

	に 関 連 の あ る 記 載 箇 所)	
	ガイ ド ラ イ ン の 根 拠 論 文	提示なし。
	備 考	European Thyroid Association では独自のガイドラインは作成し ておらず米国のガイドラインを推奨している (http://www.eurothyroid.com)。
仏 国	ガイ ド ラ イ ン 名	独国に同じ。
	効 能 ・ 効 果 (ま た は 効 能 ・ 効 果 に 関 連 の あ る 記 載 箇 所)	

	用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
加国	ガイドライン名	加国独自のガイドラインはない。
	効能・効果 (または)	

	効能・効果に関する関連のある記載箇所)	
	用法・用量（または効能・効果に関する関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	Canadian Cancer Society (NPO) では、米国の NCCN ガイドラインを引用している。 (http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/thyroid/treatment/?region=bc)
豪州	ガイド	豪州独自のガイドラインはない。

	ライン名	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイ	

	ド ラ イ ン の 根 拠 論 文	
	備 考	政府管轄の Cancer Australia のウェブサイトでは、NCCN ガイドラインへのリンクを設けている。 (https://thyroid-cancer.canceraustralia.gov.au/treatment)

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

2017年7月16日に、PubMedで「paclitaxel」と「anaplastic thyroid cancer」をkeywordとして検索を行った。paclitaxel（パクリタキセル）単剤を甲状腺未分化癌に用いた臨床試験の英文での報告は、以下に記載する4編のみであり、選定しなかった論文はない。また、パクリタキセルが無効であるとの報告や安全性への懸念を示した文献は認められなかった。公表されている論文の概略を以下に示す。

<海外における報告>

1) Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. *Thyroid*. 2000;10:587-94.¹⁰⁾

手術または放射線照射後に病巣が遺残している甲状腺未分化癌症例を対象に、パクリタキセル（以下、「本薬」）の有効性を検討することを目的とした多施設共同第Ⅱ相試験が12研究施設中6施設で20例に実施された。

用法・用量は、1サイクルを3週間として、7例では本薬120mg/m²を96時間かけて点滴静注し、13例では本薬140mg/m²を96時間かけて点滴静注し、1～6サイクルが施行された。9例では試験終了後、本薬225mg/m²の週1回、1時間かけての点滴静注投与が継続された。

19例が有効性の解析対象とされ、53%で有効性が認められた〔95%信頼区間（以下、「CI」）は29-76%〕。CR 1例、PR 9例（1例は試験後の治療あり）で、96時間投与でPRが得られた7例中2例で、後続して行われた週1回投与でPRが得られ、96時間投与の効果が認められなかった2例中1例で、後続して行われた週1回投与でPRが得られた。

96時間投与では、Grade 2以上の有害事象は認められなかったが、試験終了後の毎週投与では、Grade 3までの末梢神経障害が多く認められた。

2) Catalano MG, Pugliese M, Gallo M, et al. Valproic Acid, a Histone Deacetylase Inhibitor, in Combination with Paclitaxel for Anaplastic Thyroid Cancer: Results of a Multicenter Randomized Controlled Phase II/III Trial. *Int J Endocrinol*; 2016: 2930414.¹⁴⁾

甲状腺未分化癌を対象に、パクリタキセル（以下、「本薬」）に HDAC 阻害剤バルプロ酸の併用効果を検討することを目的とした多施設共同無作為化第Ⅱ/Ⅲ相試験が、北西部イタリアの 5 施設で 25 例に実施された。対照群では本薬 80 mg/m² を週 1 回点滴静注し、試験群では本薬 80 mg/m² の週 1 回点滴静注にバルプロ酸 1 日 1,000 mg/day 内服を併用した。

主要評価項目である全生存期間（OS）、無進行期間（PFS）は 2 群間で統計学的有意差を認めなかった。副次的評価項目である「本薬」の薬理動態は、バルプロ酸による影響は認められなかった。

<国内における報告>

1) Higashiyama T1, Ito Y, Hirokawa M, et al. Induction chemotherapy with weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2010; 20: 7-14.¹²⁾

甲状腺未分化癌に対するパクリタキセル（以下、「本薬」）の術前投与の効果を検討することを目的とした単施設での前向き試験が実施された。

ステージⅣB 9 例、ⅣC 4 例に、本薬 80mg/m² を週 1 回、day 1、8、15 に点滴静注し、21 日または 28 日を 1 サイクルとして治療を行い、臨床的効果と組織学的効果の評価を行なった。全生存期間（OS）は、同施設での過去の本薬非投与症例（ステージⅣB 50 例、ⅣC 13 例）と比較された。

ステージⅣBでは、CR 1 例、PR 2 例（奏効率 33%）、ⅣCでは PR 1 例（奏効率 25%）で、ⅣB 症例の 4 例で根治切除と術後の本薬投与が可能となり、32 ヶ月の無再発生存が得られた。

病理学的評価では、CR 1 例が組織学的完全奏効 (Grade IV)、SD 1 例が完全奏効に近い効果 (Grade III) と診断された。ステージⅣC の 4 例は 8 ヶ月以内に全例死亡した。ステージⅣB 症例の OS は、本薬を用いた導入化学療法施行例の方が本薬非投与例より有意に良好であり ($p = 0.0213$)、本薬以外の化学療法施行症例よりも有意に良好であった ($p = 0.0467$)。しかしながら、本薬による導入化学療法は、ステージⅣC 症例の予後は改善しなかった ($p = 0.2002$)。

2) Onoda N, Sugino K, Higashiyama T, et al. The Safety and Efficacy of Weekly Paclitaxel Administration for Anaplastic Thyroid Cancer Patients: A Nationwide Prospective Study. *Thyroid*. 2016; 26: 1293-9.¹⁵⁾

病理組織学的に確認された甲状腺未分化癌に対するパクリタキセル（以下「本薬」）80 mg/m² 週 1 回投与の忍容性と効果を検討することを目的に、非無作為化、非盲検多施設共同試験が施行された。試験では、パクリタキセル週 1 回 80mg/m² の投与を 3 回を 1 コースとして、病勢が進行するまで継続された。

治療開始前に原発巣の切除が施行された 18 例を含む 56 例について忍容性が解析され、1 コース以上の治療は 52 例 (92%) で施行された。有害事象のために治療中止となった症例はなかった。

全生存期間の中央値は6.7ヶ月〔信頼区間（以下、「CI」）4.4-9.0〕。6ヶ月生存は54%。評価可能病変を有する42例中、CR 0例、PR 9例(21%)、SD 22例(52%)、PD 8例(19%)で、3例では初回コースを完遂できなかった。客観的奏効率は21%、臨床的有用率は73%、無増悪生存期間中央値は1.6ヶ月、6例で放射線照射の同時併用が行われたが、本薬治療への上乗せ効果は認められなかった。本薬投与後に完全切除が施行できた8例の生存期間中央値は7.6ヶ月〔CI 8.1-23.0〕で、本薬投与後に完全切除が施行できなかった34例（生存期間中央値5.4ヶ月〔CI 3.0-7.8〕）より有意に長期間生存した（ $p = 0.018$ ）。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

（2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) 甲状腺癌に対する本薬毎週1回投与に係る総説、メタ・アナリシス等の報告はない。

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

＜海外における教科書等＞

1) 標準的治療としての記載はない。

＜日本における教科書等＞

1) 標準的治療としての記載はない。

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

1) 米国の American Thyroid Association と NCCN のガイドラインでは、パクリタキセルを考慮される化学療法の中のひとつとして提示している（強い推奨ではない）。欧州(ESMO)は米国のガイドラインを引用している。

＜日本におけるガイドライン等＞

1) 2010年発刊の「甲状腺腫瘍診療ガイドライン」には、上記 Ain ら、Higashiyama らの文献を引用してパクリタキセルが「有望な薬剤である」と記載されている (<http://www.jsco-cpg.jp/item/20/index.html>)。

2) 2017年内に改訂される予定である「甲状腺腫瘍診療ガイドライン」に、パクリタキセル週1回投与が推奨される治療として掲載される予定である。

（5）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 2010年版「甲状腺腫瘍診療ガイドライン」での記載 (<http://www.jsco-cpg.jp/item/20/index.html>)、および本邦で行われた第Ⅱ相試験の結果¹⁵⁾に基づき、既に多くの専門施設で甲状腺未分化癌に対してパクリタキセルの週1回投与が行われている（参考資料1）。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

1) 甲状腺未分化癌

＜要望用法・用量について＞

1) パクリタキセルを、1日1回80mg/m²（体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を、3週間を1コースとして継続する。

＜臨床的位置づけについて＞

- 1) 国内の臨床試験成績、本邦における臨床使用実態、並びに国際的な診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、甲状腺未分化癌患者に対して術前または術後に問わず、本薬1回80mg/m²の1週間隔投与の一定の有効性が示唆されている。安全性について、当該用法・用量は他癌腫では本邦における既承認の用法・用量の範囲内であること等から、日本人における一定の安全性情報が蓄積されている。したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。
- 2) 現在、本邦で甲状腺未分化癌に対して承認されている薬剤はレンバチニブ（レンビマ）のみであり、その効果は限定的であり他の薬剤の承認が待たれている。また、レンバチニブ特有の有害事象のために、術前治療、あるいは根治術後補助療法に用いることは推奨されていない。パクリタキセルは術前、術後補助療法に用いることも可能であり、パクリタキセル投与後に切除可能であった症例の予後は改善することが示されているので、難治性癌である未分化癌の治療成績の改善につながると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

なし。

5. 備考

＜その他＞

なし。

6. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) 英国添付文書
- 3) 独国添付文書
- 4) 仏国(EU)添付文書
- 5) 仏国(EU)追加資料
- 6) 加国添付文書
- 7) 豪州添付文書
- 8) Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association Anaplastic Thyroid Cancer Guidelines Taskforce. American Thyroid Association

- guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2012;22:1104-39.
- 9) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Thyroid Carcinoma (Version 2.2017-May 17, 2017)
- 10) Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. *Thyroid*. 2000;10:587-94.
- 11) British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81 Suppl 1:1-122.
- 12) Higashiyama T, Ito Y, Hirokawa M, et al. Induction chemotherapy with weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2010;20:7-14.
- 13) Pacini F, Castagna MG, Brillì L, et al. ESMO Guidelines Working Group Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii 110-9.
- 14) Catalano MG, Pugliese M, Gallo M, et al. Valproic Acid, a Histone Deacetylase Inhibitor, in Combination with Paclitaxel for Anaplastic Thyroid Cancer: Results of a Multicenter Randomized Controlled Phase II/III Trial. *Int J Endocrinol*. 2016:2930414.
- 15) Onoda N, Sugino K, Higashiyama T, et al. The Safety and Efficacy of Weekly Paclitaxel Administration for Anaplastic Thyroid Cancer Patients: A Nationwide Prospective Study. *Thyroid*. 2016;26:1293-9.