

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; )</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 患者団体名 ; ブデソニドの早期承認を求める IBD 患者会 (全国の IBD 患者会 27 団体 北海道 IBD・IBD ふくしま・炎症性腸疾患友の会 IBD 宮城・群馬 IBD 友の会・いばらぎ UCD CLUB・ちば IBD・TOKYO IBD・かながわコロソ・かながわ CD・西部 CD クラブ・新潟 CD の会・富山 IBD・A.T.M.LOOK 友の会・岐阜ちょう会・滋賀 IBD フォーラム・NARA FRIENDS 奈良県クローン病・潰瘍性大腸炎ネットワーク・大阪 IBD・萌木の会(神戸)・姫路 IBD・岡山東一會・すこぶる快腸倶楽部(広島)・福岡 IBD 友の会・佐賀 IBD 縁笑会・大分 IBD 友の会・IBD 宮崎友の会・熊本 IBD・沖縄クローン病・潰瘍性大腸炎友の会)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 1 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ブデソニド</p>
	<p>販売名</p>	<p>Budenofalk rectal foam (英国)</p>
	<p>会社名</p>	<p>味の素製薬(株) (英国はドクターファルク・ファーマ社)</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本消化器免疫学会 (選定理由) 炎症性腸疾患など消化器免疫の領域における基礎研究ならびに臨床研究を通じて、炎症性腸疾患の治療・研究の発展に取り組んでいるため</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>

		<input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬  <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの  <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	潰瘍性大腸炎
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1日1回2mgを直腸内投与する
	備 考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
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。)	約 13万人 <推定方法> 公益財団法人 難病医学研究財団/難病情報センター 各都道府県疾患別交付件数 (「衛生行政報告例」より)	
国内の承認内容(適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する)	
「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。)	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致命的な疾患) <input checked="" 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) 原因不明で、決定的な治療法がなく、再燃(血便、粘血便、下痢、あるいは下血など)と寛解を繰り返す経過をたどる。若年発症が多く、長いライフステージ(就学・就職・就労・結婚・妊娠など)を、主として薬物治療によって、症状をコントロールしながら生活することになる。病態も様々であり、患者にとって「薬物治療	

	<p>の多くの選択肢」「副作用の少ない薬物療法」が強く求められる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" 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</p> <p><input checked="" 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等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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>ステロイド治療は、潰瘍性大腸炎治療の中心をなすものであるが、その高い有効性の反面、患者にとって「副作用」が心配されるところである。よって、ステロイドを内服・点滴以外の手段として、肛門からステロイドを注入する「ステロネマ注腸」が用いられ、局所的に使うことで、患部に直接、薬が作用し、副作用の軽減が図られている。しかし、それでも「副作用」が現れる患者も多く、また「液体を患部に入れる」治療法であるため、「ステロネマ注腸」直後に、肛門からステロネマ液の漏れがあるケースがあり、液体刺激による排便誘発も時にあり、毎日、「ステロネマ注腸」を行う患者にとって、満足の得られるものではない。</p> <p>聞くとところによると（※下記備考参照）欧州で既に使われている「ブデソニド注腸フォーム」は、まず、「ブデソニド」がステロイドと同等の効果が期待できて、なおかつ「副作用」の出現率も低いとのこと、また、「注腸フォーム」と泡状であるため、患者にとっての肛門付近の不快感が軽減され、液漏れの可能性が少ないため使いやすさも期待できる。</p> <p>さらに「ブデソニド」が患者に使えるようになれば、「ステロイドの副作用で苦しむ患者」「ステロイドの副作用で、必要時にステロイドが使えない患者」を救うことが出来ると思われる。</p> <p>われわれ患者が信頼する複数の IBD に詳しい医師に確認したところ、全て「潰瘍性大腸炎治療薬としてブデソニド注腸フォームは是非欲しい薬剤である」との意見を頂いた。</p> <p>欧米で使われている「ブデソニド注腸フォーム」を、是非とも早く承認頂いて、日本国内の潰瘍性大腸炎の患者の手元へ届けて頂きたい事が、患者としての願いである。</p>
備考	<p>患者は、まさに病気になり、治療を受ける当事者であるが、その医療知識、特に海外の情報には乏しい。今回、患者会として貴省提示の要望書をより良く作成するため、以下については、ブデソニド注腸フォームに詳しい味の素製薬株式会社に協力を頂き、当</p>

	<p>要望書を作成した。</p> <p>※ブデソニドがステロイドより「副作用」が少ない件 ブデソニドは体内への吸収性が抑えられ、また、肝臓における高い一次通過効果により全身作用が低減されるため、全身性の副作用を低減しつつ投与局所での効果を得られる。欧州を中心にブデソニドの注腸剤が発売されているが、臨床試験の報告においては、ベタメタゾン注腸液に比べてブデソニド注腸フォーム（本剤）の有効性は同程度であり、全身性の副作用を示す「血中コルチゾール濃度低下」を示した患者の割合が比べて著しく少なかった（Hepatogastroenterology. 2004;51:1345-1349.）。</p> <p>※ブデソニド注腸フォームの使いやすさ 実際、海外での比較調査においても、より多くの患者がブデソニド注腸液に比べて本剤を好んでいる（Aliment Pharmacol Ther. 2006; 23:303-312.）。</p>
--	--

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" 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を下線）		
	米国	販売名（企業名）	未定（Salix Pharmaceuticals）	
		効能・効果	未定	
		用法・用量	未定	
		備考	開発中（第 3 相試験終了）	
	英国	販売名（企業名）	Dr. Falk Pharma	
		効能・効果	活動期潰瘍性大腸炎	
		用法・用量	1 日 1 回 2mg	
		備考		
独国	販売名（企業名）	Dr. Falk Pharma		
	効能・効果	活動期潰瘍性大腸炎		
	用法・用量	1 日 1 回 2mg		
	備考			
仏国	販売名（企業名）			
	効能・効果			
	用法・用量			
	備考			
加国	販売名（企業名）			
	効能・効果			

		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
<p>欧米等6か国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>	<input checked="" 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を下線）	
	米国	ガイドライン名	American Gastroenterological Association Institute Medical Position Statement on Corticosteroids, Immunomodulators, and Infliximab in Inflammatory Bowel Disease (Gastroenterology 2006; 130:935-939)
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	Recommendations for Corticosteroid Use Mild to Moderate IBD. <u>Topical therapy with either hydrocortisone (grade A) or budesonide (Grade B) is effective for distal colonic inflammation.</u>
		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	
	英国	ガイドライン名	
		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	
	独国	ガイドライン名	

		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	
	仏国	ガイドライン名	
		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	
	加国	ガイドライン名	
		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 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		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	

### 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

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

- 1) PubMed 検索式 : "budesonide"[MeSH Terms] AND "administration, rectal"[MeSH Terms] AND foam[All Fields]
- 2) 検索結果 : 7 件
- 3) 選定理由 : 要望の用法用量（1 日 1 回 2mg）と同一条件の臨床試験。

<海外における臨床試験等>

- 1) Budesonide foam versus budesonide enema in active ulcerative proctitis and proctosigmoiditis.  
Gross V et al. Aliment Pharmacol Ther. 2006 Jan 15;23(2):303-12.  
活動期の潰瘍性大腸炎患者に対して、ブデソニド注腸フォーム 2mg はブデソニド注腸液 2mg に比べて有効性は劣らなかった。また、ブデソニド注腸フォームの安全性に問題はなかった。さらに、ブデソニド注腸液と比べてフォームを好む患者が多かった。
- 2) Colonic spread and serum pharmacokinetics of budesonide foam in patients with mildly to moderately active ulcerative colitis.  
Brunner M et al. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Sep 1;22(5):463-70.  
ブデソニド注腸フォームを直腸内に投与した際、ブデソニドが左側大腸にわたって効率的に広がり、ブデソニドを対象部位に到達させることが示された。
- 3) Controlled, open, randomized multicenter trial comparing the effects of treatment on quality of life, safety and efficacy of budesonide foam and betamethasone enemas in patients with active distal ulcerative colitis.  
Hammond A et al. Hepatogastroenterology. 2004 Sep-Oct;51(59):1345-9.  
ブデソニド注腸フォームはベタメタゾン注腸と同程度の有効性を示した。また、血漿中コルチゾール濃度低下作用は、ベタメタゾン注腸では大多数の患者（87%）で認められたのに対して、ブデソニド注腸フォームでは少数例のみ（22%）であった。
- 4) Budesonide foam vs. hydrocortisone acetate foam in the treatment of active ulcerative proctosigmoiditis.

Bar-Meir S et al. Dis Colon Rectum. 2003 Jul;46(7):929-36.

ハイドロコルチゾン注腸とブデソニド注腸フォームの比較試験において、有効性と安全性は同程度であった。しかし、メサラジン注腸に対して効果不十分な患者に対するサブ解析では、ハイドロコルチゾン注腸投与群の有効率が 37%だったのに対し、ブデソニド注腸フォーム投与群の有効率が 52%だった。

5) **Budesonide Foam for Inducing Remission in Active Mild-to-Moderate Ulcerative Proctitis or Ulcerative Proctosigmoiditis: Results of Two Randomized, Placebo-controlled Trials.**

Sandborn WJ. ACG Annual Scientific Meeting 2013 (Poster: P441)

ブデソニド注腸フォーム（1日2回2週間投与の後、1日1回4週間投与：計6週間）は、プラセボ投与群に比して有意な寛解導入効果を示した。ブデソニドの直腸投与における有効性と安全性を支持するデータが得られた。

<日本における臨床試験等\* >

- 特になし

※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

American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease.

Lichtenstein GR et al. Gastroenterology. 2006 Mar;130(3):940-87.

既存ステロイドおよびブデソニドによる局所治療は遠位大腸病変に対して有効である。2つのメタ解析より、局所ステロイド治療は局所メサラジン治療よりも有効性が劣ることが示されている。しかし、局所ステロイド治療と経口メサラジン治療の併用では、それぞれ単剤治療よりも効果的である。また、フォーム（泡）剤は、液剤よりも患者の忍容性が良好である。

ブデソニド注腸（液）2mg/100mLはプラセボに比して有効であり全身性の副作用はなかった。また別の試験では、ブデソニド 4mg/日までの用量で 2週間投与した場合でも早朝血漿中コルチゾール濃度抑制作用は認められなかった。全ての試験ではないが複数の試験結果より、局所ブデソニドはプレドニゾン注腸、メサラジン注腸および全身性ステロイドと同程度の有効性を遠位大腸型の患者に対して示している。

(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 >

- 把握できていない



<日本における教科書等>

- 特になし

(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) Guidelines for the management of Inflammatory bowel disease in Adults

M J Carter, A J Lobo, S P L Travis, on behalf of the IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Gut 2004;53:v1-v16

**4.8.2 Corticosteroids**

(Oral prednisolone, prednisone, budesonide (among others), or intravenous hydrocortisone, methylprednisolone.) Topical suppositories, foam or liquid enemas include hydrocortisone, prednisolone metasulphobenzoate, betamethasone, budesonide). Many strategies attempt to maximise topical effects while limiting systemic side effects of steroids. Budesonide (Entocort, Budenofalk) is a poorly absorbed corticosteroid with limited bioavailability and extensive first pass metabolism that has therapeutic benefit with reduced systemic toxicity in ileocaecal CD, or UC.

**5.1. Active left sided or extensive UC**

*For the treatment of active, left sided, or extensive UC:*

- Mesalazine 2–4 g daily or balsalazide 6.75 g daily are effective first line therapy for mild to moderately active disease (grade A).
- Olsalazine 1.5–3 g daily has a higher incidence of diarrhoea in pancolitis (grade A) and is best for patients with left sided disease, or intolerance of other 5-ASA.
- Sulphasalazine has a higher incidence of side effects compared with newer 5-ASA drugs (grade A). Selected patients, such as those with a reactive arthropathy, may benefit.
- Prednisolone 40 mg daily is appropriate for patients in whom a prompt response is required, or those with mild to moderately active disease, in whom mesalazine in appropriate dose has been unsuccessful (grade B).
- Prednisolone should be reduced gradually according to severity and patient response, generally over 8 weeks. More rapid reduction is associated with early relapse (grade C).

- Long term treatment with steroids is undesirable. Patients with chronic active steroid dependent disease should be treated with azathioprine 1.5–2.5 mg/kg/day or mercaptopurine 0.75–1.5 mg/kg/day (grade A).
- Topical agents (either steroids or mesalazine) may be added to the above agents. Although they are unlikely to be effective alone, they may benefit some patients with troublesome rectal symptoms (grade B).
- Ciclosporin may be effective for severe, steroid refractory colitis (grade A) (see section 5.3).

## 5.2 Active distal UC

The term “distal colitis” applies to disease up to the sigmoid descending junction, including “proctitis”, meaning disease limited to the rectum. Patient preference has a greater influence on management than for extensive colitis, in view of the option of topical or systemic therapy. Choice of topical formulation should be determined by the proximal extent of the inflammation (suppositories for disease to the recto-sigmoid junction, foam or liquid enemas for more proximal disease) along with patient preference, such as ease of insertion or retention of enemas.

*For the treatment of active, distal UC:*

- In mild to moderate disease, topical mesalazine 1 g daily (in appropriate form for extent of disease) combined with oral mesalazine 2–4 g daily, olsalazine 1.5–3 g daily, or balsalazide 6.75 g daily, are effective first line therapy (grade A).
- Topical corticosteroids are less effective than topical mesalazine, and should be reserved as second line therapy for patients who are intolerant of topical mesalazine (grade A).
- Patients who have failed to improve on a combination of oral mesalazine with either topical mesalazine or topical corticosteroids should be treated with oral prednisolone 40 mg daily. Topical agents may be used as adjunctive therapy in this situation (grade A).
- Prednisolone should be reduced gradually according to severity and patient response, generally over 8 weeks (grade C).
- Sulphasalazine 2–4 g daily has a higher incidence of side effects compared with newer 5-ASA drugs (grade A). Selected patients, such as those with a reactive arthropathy, may benefit.

- Topical mesalazine alone or oral mesalazine alone are effective, but less effective than combination therapy, so combination therapy is appropriate (grade B).
- Proximal constipation should be treated with stool bulking agents or laxatives (grade C).

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 平成 24 年度潰瘍性大腸炎治療指針難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（渡辺班）平成 24 年度分担研究報告書

## 寛解導入療法

### 1. 直腸炎型

5-ASA(5-アミノサルチル酸) 製剤（ペンタサ®・サラゾピリン®・アサコール®）による治療を行う。これで改善がなければ、製剤（経口剤、坐剤、注腸剤）の変更や追加、あるいは成分の異なる局所製剤への変更または追加を行う。

・局所製剤：5-ASA 製剤では、坐剤としてはサラゾピリン®坐剤 1 日 1～2g あるいは注腸剤としてはペンタサ®注腸 1 日 1g を使用する。

ステロイドを含む製剤ではリンデロン®坐剤 1 日 1～2mg またはステロイド注腸（プレドネマ®注腸 1 日 20～40mg、ステロネマ®注腸 1 日 3～6mg）を使用する。

### 2. 左側大腸炎型・全大腸炎型

#### A. 軽症

ペンタサ®錠 1 日 1.5～4.0g<注 1>またはサラゾピリン®錠 1 日 3～4g、あるいはアサコール錠®1 日 2.4～3.6g を経口投与する。ペンタサ®注腸を併用すると効果の増強が期待できる。左側大腸の炎症が強い場合はステロイド注腸の併用が有効な場合がある。

2 週間以内に明らかな改善があれば引き続きこの治療を続け、可能ならステロイド注腸は漸減中止する。寛解導入後は後述の寛解維持療法を行う。改善がなければ以上に加えて中等症(1)【プレドニゾロン経口投与】の治療を行う。

※ 左側大腸炎型は罹患範囲が脾彎曲を超えないものと定義されている。

#### B. 中等症

基本的には軽症に準じてよいが、

- (1) 炎症反応や症状が強い場合は、軽症の治療に加えてプレドニゾロン 1 日 30～40mg の経口投与を初期より行ってもよい。また軽症に準じた治療で 2 週間以内に明らかな効果がない場合や途中で増悪する場合もプレドニゾロン 1 日 30～40mg の経口投与を併用する。これで明らかな効果

が得られたら、20mg まで漸次減量し、以後は 2 週間毎に 5mg 程度ずつ減量する。ステロイド注腸はプレドニゾロンの経口投与を中止するまで続けても良い。その後は軽症に準じて治療継続を原則とする。

- (2) プレドニゾロンの減量に伴って増悪または再燃が起こり離脱も困難な場合（ステロイド依存例）は、難治例の(2)の【ステロイド依存例】の治療を行う。
- (3) プレドニゾロンの経口投与を行っても、1～2 週間以内に明らかな効果が認められない時は、原則として入院させ重症の(1)、(2)または難治例の(1)の【ステロイド抵抗例】の治療を行う。

(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

- 特に報告なし

(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>

- **活動期潰瘍性大腸炎**

国内および海外ともに局所（注腸）ステロイドは活動期の寛解導入治療の選択肢である。現在の国内治療指針では、注腸治療は病変部位にかかわらず全大腸炎型・左側大腸炎型・直腸炎型に対して使用することとされている。

ブデソニド注腸は、海外では他の局所ステロイド製剤と同様に遠位大腸炎型を対象に活動期治療に用いられているが、全大腸炎型や左側大腸炎型に対しても経口剤（メサラジン等）との併用治療によって効果的であることが示されている。

<要望用法・用量について>

- **ブデソニドとして 2mg を 1 日 1 回直腸内投与する**

欧州での本剤の有効性は 1 日 1 回 2mg にて示されている。2 週間の使用においては 4mg/日まで安全性であるが、4mg/日の有効性については他の局所ステロイドとの比較において十分に検討されていない。

<臨床的位置づけについて>

既存の局所ステロイド（注腸）と同等の効果が示唆されている。位置づけとして、経口メサラジン治療にて改善が認められない患者に使用する。ただし、遠位大腸炎型の患者においては、治療薬の好みや治療マネジメントに影響しやすいとされており、本剤は既存ステロイド注腸に比べて全身性副作用が軽減されていること、ならびに既存の液体注腸剤と

比べて患者が好むことを踏まえると、経口メサラジン治療の有無にかかわらず本剤を使用することもあると考えられる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 臨床用法用量の検討ならびに有効性・安全性の確認

【方法】ブデソニド注腸フォームの有効性と安全性を検討する試験。欧州で使用されている2mgの1日1回投与、または米国で有効性が証明された2mgの1日2回投与について、日本人患者での最適な用法用量を確認する。ちなみに、公開されている情報によると、現在、味の素製薬㈱が第Ⅱ相臨床試験を実施中である。通常ならばこの試験の後に第Ⅲ相試験を行なうと予想されるため、患者が使えるようになるまでには数年以上かかると思われるが、患者にとっては、既に海外で使用されている薬剤でもあるので、出来るだけ早期に使用したい。例えば、米国での臨床試験結果を活用することで、日本の第Ⅲ相臨床試験を実施せずに（または簡略化した試験で）、この薬剤が早期に承認されるような策を検討して頂ければ有難い。

#### 5. 備考

#### 6. 参考文献一覧

- (1) Budesonide foam versus budesonide enema in active ulcerative proctitis and proctosigmoiditis.  
Gross V et al. Aliment Pharmacol Ther. 2006 Jan 15;23(2):303-12.
- (2) Colonic spread and serum pharmacokinetics of budesonide foam in patients with mildly to moderately active ulcerative colitis.  
Brunner M et al. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Sep 1;22(5):463-70.
- (3) Controlled, open, randomized multicenter trial comparing the effects of treatment on quality of life, safety and efficacy of budesonide foam and betamethasone enemas in patients with active distal ulcerative colitis.  
Hammond A et al. Hepatogastroenterology. 2004 Sep-Oct;51(59):1345-9.
- (4) Budesonide foam vs. hydrocortisone acetate foam in the treatment of active ulcerative proctosigmoiditis.  
Bar-Meir S et al. Dis Colon Rectum. 2003 Jul;46(7):929-36.
- (5) Budesonide Foam for Inducing Remission in Active Mild-to-Moderate Ulcerative Proctitis or Ulcerative Proctosigmoiditis: Results of Two Randomized, Placebo-controlled Trials.  
Sandborn WJ. ACG Annual Scientific Meeting 2013 (Poster: P441)

- (6) American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease.  
Lichtenstein GR et al. Gastroenterology. 2006 Mar;130(3):935-9.
- (7) American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease.  
Lichtenstein GR et al. Gastroenterology. 2006 Mar;130(3):940-87.
- (8) Guidelines for the management of Inflammatory bowel disease in Adults  
M J Carter, A J Lobo, S P L Travis, on behalf of the IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Gut 2004;53:v1-v16
- (9) 平成 24 年度潰瘍性大腸炎治療指針難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（渡辺班）平成 24 年度分担研究報告書
- (10) Summary of Product Characteristics: Budenofalk 2mg/dose rectal foam <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/18725/spc>