

未承認薬・適応外薬の要望に対する学会見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ゼリア新薬工業株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-33
	成分名 (一般名)	ブデソニド (Budesonide)
	販売名	ゼンタコートカプセル (日本)・Entocort EC (米)
要望内容	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <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 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <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
	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	自己免疫性肝疾患への使用 (自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎)
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	1日1回9mgを経口投与する等 (自己免疫性肝炎)
	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	約 10,000~20,000 人 <推定方法> 自己免疫性肝炎においては、2005年に行われた全国疫学調査(層化無作為抽出法)によると2004年1年間の自己免疫性患者数は9,533	

<p>(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>人と推定され、以前の同調査と比較して増加している。また、最近2次医療圏で行われた疫学調査から推測すると、我が国には約2万人の15歳以上の患者が存在している可能性がある。(大浦麻絵. 肝胆膵 2007; 54: 425-30. Yoshizawa K, et al. Hepatol Res 2016; 46: 878-83)。一方、原発性胆汁性胆管炎や原発性硬化性胆管炎症例のステロイド使用患者数については推定が困難である。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中 <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 開発状況不明</p> <p>(特記事項等) ゼリア新薬工業の子会社であるスイスのティロツツ・ファーマがアストラゼネカが販売している炎症性腸疾患 (IBD) 治療剤の「Entocort (R)」(一般名: ブデソニド) について米国を除く全世界における権利を取得</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、分類した根拠について記載する。)</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 (致死的な疾患)</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>自己免疫性肝炎において、1970年代に行われた前向き研究では、血清中トランスアミナーゼが正常値上限の10倍以上または5倍以上かつ血清中ガンマグロブリンが正常値上限の2倍以上を示す症例を無治療で経過観察した場合、40%の症例が6カ月以内に死亡したと報告されている (Gastroenterology. 1972;63(3):458-65)。また、肝生検組織にて bridging necrosis や multiacinar necrosis を認める症例を無治療で観察すると、5年以内に82%が肝硬変へ進展し、45%が死亡した報告されている (Am J Dig Dis. 1977;22(11):973-80)。さらに、薬物治療が行われている患者であっても十分なコントロールが行われずに血清中トランスアミナーゼが異常値で推移すると、肝発癌や患者死亡のリスクが高くなることが示されている (Aliment Pharmacol Ther. 2006;24(8):1197-205.)。以上より、自己免疫性肝炎は十分な治療が行われなければ、生命に重大な影響がある疾患である。自己免疫性肝炎は「ア」に該当する。</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 type="checkbox"/> イ 欧米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 type="checkbox"/> ウ 欧米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><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>現在、自己免疫性肝炎においては日本では副腎皮質ステロイド剤が第一選択薬として用いられ、最近の全国調査では、80%の症例でプレドニゾン投与が行われている。また、プレドニゾンで治療された症例の98%で血清トランスアミナーゼの改善が得られている。海外での臨床研究により、ブデソニドはプレドニゾンよりも副作用の面で優れていることが示されているが、長期有用性に関してエビデンスのある報告がない。また、肝硬変症例における安全性については再度確認が必要と思われる。海外の治療ガイドラインでは、2nd line の位置づけで MMF が挙げられており、本剤は候補となっていない。</p> <p>以上より、本剤の医療上の有用性としては「エ」に該当する。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、個人又は患者団体より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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 checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州							
	<p>[欧米等6か国での承認内容]</p>							
	<p>米国</p>	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</p> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="507 1413 762 1509">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1413 1385 1509">Entocort EC Capsules (アストラゼネカ社)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1509 762 1742">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1509 1385 1742">回腸及び／又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病 回腸及び／又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度のクローン病の寛解維持</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1742 762 2016">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1742 1385 2016">回腸または上行結腸に病変を有する軽度から中等度の成人クローン病の治療には、本剤 9mg を1日1回朝経口投与する。8週間までの投与とする。 再燃した場合は、8週間の治療を繰り返すことが可能である。</td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	Entocort EC Capsules (アストラゼネカ社)	効能・効果	回腸及び／又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病 回腸及び／又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度のクローン病の寛解維持	用法・用量	回腸または上行結腸に病変を有する軽度から中等度の成人クローン病の治療には、本剤 9mg を1日1回朝経口投与する。8週間までの投与とする。 再燃した場合は、8週間の治療を繰り返すことが可能である。
	販売名 (企業名)	Entocort EC Capsules (アストラゼネカ社)						
効能・効果	回腸及び／又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病 回腸及び／又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度のクローン病の寛解維持							
用法・用量	回腸または上行結腸に病変を有する軽度から中等度の成人クローン病の治療には、本剤 9mg を1日1回朝経口投与する。8週間までの投与とする。 再燃した場合は、8週間の治療を繰り返すことが可能である。							

		<p>活動期クローン病に対する 8 週間の治療又は症状が一旦寛解した後は (CDAI <150)、寛解維持のため最長 3 ヶ月まで本剤 6mg を 1 日 1 回朝経口投与が推奨される。3 ヶ月の維持療法終了時点で症状がコントロールされている場合は、投与を完全に中止するために減量が推奨される。3 ヶ月を超えての本剤 6mg による治療を継続した場合の臨床的な有用性は示されていない。</p> <p>副腎不全の徴候がなく、プレドニゾロンの経口投与から本剤への切り替えにおいては、プレドニゾロンを急に中止せずに本剤の開始と並行してプレドニゾロンを減量すること。</p>
	備考	
英国	販売名 (企業名)	Entocort CR 3mg Capsule (アストラゼネカ社)
	効能・効果	回腸または上行結腸に病変を有する軽症から中等症のクローン病
	用法・用量	<p>成人</p> <p>活動期クローン病：寛解導入療法における推奨投与量は本剤 9mg を 1 日 1 回朝経口投与する。8 週間までの投与とする。通常は、投与開始後 2~4 週間で最大効果が認められる。</p> <p>治療を中止する場合は、通常 2~4 週間かけて投与量を減量すること。</p> <p>小児</p> <p>小児においては、本剤投与に関するデータが限られており、安全性と有効性についての十分なデータが得られていない。よって、今後データの集積が行われるまで使用を推奨できない。</p> <p>高齢者</p> <p>成人と同じ用量とする。ただし、高齢者における本剤投与に関する使用経験は限られている。</p>

			カプセルを噛み砕かずに水で内服すること。
		備考	
独国	販売名（企業名）	Entocort Kapseln（アストラゼネカ社）	
	効能・効果	回腸または上行結腸に病変を有するクローン病患者における、抗炎症作用により腹痛や下痢、発熱の改善	
	用法・用量	<p>成人：</p> <p>軽症から中等症の患者に対して本剤 9mg を 1 日 1 回朝経口投与又は保安剤 4.5mg を 1 日 2 回朝夕に経口投与する。8 週間までの投与とする。</p> <p>長期間の寛解維持療法には本剤 6mg を 1 日 1 回朝経口投与する。</p> <p>8 歳以上で体重 25kg 以上の小児：</p> <p>軽症から中等症の患者に対して本剤 9mg を 1 日 1 回朝経口投与する。8 週までの投与とする。通常は投与開始後 2~4 週間で最大効果が得られる。</p> <p>高齢者：</p> <p>成人と同じ用量とする。ただし、高齢者における本剤の使用経験は限られている。</p> <p>治療法を変更する場合には、徐々に本剤の投与量を減量すること。勝手に投与量を変更したり、突然治療を中止したりしてはいけない。この薬の最大効果は投与開始後 2~4 週間で得られる。治療開始後に体調の悪化があれば、投与を中止すること。</p>	
	備考		
仏国	販売名（企業名）	ENTOCORT 3mg（アストラゼネカ社）	
	効能・効果	回腸または上行結腸に病変を有するクローン病患者の寛解導入、または 30mg/日以下の容量でのプレドニゾンによる維持療法を要するクローン病患者における寛解維持（9 ヶ月間を限度）、寛解導入治療後のクローン病患者における寛解維持	

日本肝臓学会

		用法・用量	寛解導入療法：推奨投与量は本剤 9mg を 1 日 1 回朝経口投与する。8 週間までの投与とする。通常は 2~4 週間で治療効果が得られる。 コルチコステロイド依存性患者における寛解維持：推奨投与量は本剤 6mg の 1 日 1 回朝経口投与すること。必要に応じて、本剤の投与量を段階的に減量し、最大 9 ヶ月間まで治療可能である。 寛解導入後の寛解維持：推奨投与量は本剤 6mg を 1 日 1 回朝経口投与する。必要に応じて、投与量を段階的に減量し、最大 9 ヶ月間まで治療可能である。
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

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。）

米国 英国 独国 仏国 加国 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
	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
英国	ガイドライ ン名

日本肝臓学会

		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	
	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) 1993/01/01～2015/12/31 の間に発表された英語の原著論文を報告が比較的なされている自己免疫性肝炎に限定して PubMed-Medline 及び Cochrane Library にてキーワード検索した。

検索式 : Search ((autoimmune hepatitis) AND budesonide) Not (case report or case reports [Publication Type])

<海外における臨床試験等>

1. Danielsson A, Prytz H. Oral budesonide for treatment of autoimmune chronic active hepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 1994;8(6):585-590.

自己免疫性肝炎 11 例にブデソニド 6~8mg/日を 9 ヶ月間まで投与した。血清

中 ALT は投与前の平均 7.1 μ kat/L から 6 週間後に 2.1 μ kat/L、9 ヶ月後に 1.2 μ kat/L へと改善し、血清中 IgG も投与前の平均 26.4 g/L から 6 週間後には 18.4 g/L、9 ヶ月後には 15.9 g/L へと改善した。なお、ブデソニド投与前後における血清中コルチゾール値の変化については、慢性肝炎例に比べ肝硬変例で有意な低下が認められた。

2. Wiegand J, Schüler A, Kanzler S, Lohse A, Beuers U, Kreisel W, Spengler U, Koletzko S, Jansen PL, Hochhaus G, Möllmann HW, Pröls M, Manns MP. Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2005;25(5):927-934.

平均で治療前の血清中 AST 377 U/L、ALT 438 U/L であった未治療の自己免疫性肝炎 12 例にブデソニド 9mg/日投与を行ったところ、7 例 (58%) で AST と ALT が正常値上限の 2 倍以下に低下し、他の 3 例 (25%) で AST または ALT の一方が正常値上限の 2 倍以下に低下した。よって、10 例 (83%) がブデソニド治療に反応した。副作用としては、1 例でアレルギー性皮膚炎、他の 1 例でインスリン依存性糖尿病が認められブデソニド投与が中止されたが、残りの 10 例 (83%) では重篤な副作用を認めなかった。

3. Csepregi A, Röcken C, Treiber G, Malferttheiner P. Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol.* 2006;12(9):1362-1366.

自己免疫性肝炎 18 例にブデソニド 9mg/日を 24 週間以上投与したところ、15 例 (83%) で血清中トランスアミナーゼと IgG の正常化が得られ寛解した。また、初期治療としてブデソニドを投与した 10 例中 7 例 (70%) で寛解が得られた。プレドニゾンまたはアザチオプリン投与中にもかかわらず急性増悪した 4 例とプレドニゾン治療に反応しなかった 1 例、プレドニゾンまたはアザチオプリンに対する副作用を生じた 3 例ではブデソニド投与により全例が寛解した。

4. Zandieh I, Krygier D, Wong V, Howard J, Worobetz L, Minuk G, Witt-Sullivan H, Yoshida EM. The use of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis in Canada. *Can J Gastroenterol.* 2008;22(4):388-392.

カナダでブデソニド投与の行われた自己免疫性肝炎 9 例について検討した。全例女性であり、平均年齢は 39 歳。ブデソニド投与量は 3mg 隔日投与から 9mg 連日投与とさまざまであり、投与期間も 24 週間から 8 年間までとさまざまであった。7 例 (78%) で血清中トランスアミナーゼの持続正常化が得られ、2 例で血清中トランスアミナーゼが治療前値の 2 分の 1 以下に低下した。

5. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, Bahr MJ, Günther R, Hultcrantz RW, Spengler U, Lohse AW, Szalay F, Färkkilä M, Pröls M, Strassburg CP; European AIH-BUC-Study Group. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1198-1206.

未治療の自己免疫性肝炎患者 208 例をアザチオプリン 1~2mg/kg/日併用下にプレドニゾン 40mg/日投与またはブデソニド 9mg/日投与に無作為割り付けを行い、6 か月間治療を行った。血清中 AST と ALT が正常化した後にプレドニゾンは 10mg/日、ブデソニドは 6mg/日へ漸減された。6 ヶ月間の治療後にブデソニド投与群の 60%、プレドニゾン投与群の 38.8%で血清中 AST と ALT が正常化していた。また、ブデソニド投与群の 28%、プレドニゾン投与群の 53.4%で副作用（満月様顔貌、座瘡、多毛症、皮膚線条、野牛肩、糖尿病、眼圧亢進、緑内障）が認められた。

<日本における臨床試験等>

1) 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

1. Czaja AJ, Bayraktar Y. Non-classical phenotypes of autoimmune hepatitis and advances in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2009;15(19):2314-2328.

ブデソニドは、自己免疫性肝炎に対して **frontline therapy** または **salvage therapy** として使用されている。ブデソニドは肝臓で代謝されるが、初回通過効果が高く、代謝物は活性をほとんど有さない。ブデソニドとアザチオプリンの併用療法をプレドニゾンとアザチオプリンの併用療法と比較すると、ブデソニド投与群のほうが血清中トランスアミナーゼの改善率が高く、副作用が少ないといった点で優れていた。ブデソニドはプレドニゾンよりも効果的で安全な **frontline therapy** かもしれない。

(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) なし

<日本における教科書等>

1) 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) EASL Clinical Practice Guideline: Autoimmune hepatitis.

J Hepatol 2015;63:971-1004

特定の患者におけるブデソニドの使用を決定するためには、長期有効性が不明であるため十分な検討が必要である。ブデソニドは90%初回通過肝クリアランスを有しており、肝硬変患者、または肝外シャントを有する患者では使用はしない方が良い。ブデソニド(9mg/日)+アザチオプリンは、初回治療の非硬変患者において、ステロイド特有の副作用が非常に予期される患者において考慮される。しかしながら、ブデソニド治療における最適な減量法のアプローチに関する情報はほとんどない。ブデソニドは半減期が短いため、1日2回(6mg)および1日1回(3mg)の投与が合理的であるか、1日3回投与を継続すべきかどうかは明らかではない。

<日本におけるガイドライン等>

1) 自己免疫性肝炎(AIH)診療ガイドライン 2016

副腎皮質ステロイドであるが、肝臓での初回通過効果が90%と高いため全身性副作用が少ない。我が国では気管支喘息とクローン病の治療に用いられている。海外で行われたランダム化対照試験では、プレドニゾロンに比べて寛解導入率が高いにも関わらず、満月様顔貌やざ瘡など副腎皮質ステロイド特有の副作用が少なかったことが報告されている。ただし、肝硬変患者では、門脈-大循環シャントにより薬剤の一部が肝臓での初回通過効果を受けないため、非肝硬変患者に比べて血中濃度が上昇し副作用が増加する可能性がある。

(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)

(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>

自己免疫性肝炎においては、海外での臨床研究により、ブデソニドはプレドニゾロンよりも安全性の面で優れていることが判明しているが、長期使用例での有益性、減量法に関するエビデンスが少なく、また、肝硬変症例における安全性については再度確認が必要と思われる。原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎に関するエビデンスは示されていない。

<要望用法・用量について>

わが国の自己免疫性肝炎患者におけるプレドニゾロン開始量が欧米に比べ10-20mg/日少ないことを考慮すると、ブデソニドにおいてもわが国の症例では海外の症例に比べ少ない投与量で治療効果の得られる可能性がある。わが国の自己免疫性肝炎患者の多くでは初期治療としてプレドニゾロン30~40mg/日が

使用され、寛解後の維持療法としてはプレドニゾロン 5~10mg/日が投与されている。海外では、自己免疫性肝炎の初期治療としてブデソニド 9mg/日、寛解後の維持療法として 6mg/日が主に用いられている。抗炎症作用としては、ブデソニド 1.25mg とプレドニゾロン 5mg が同等とされていることから、わが国の自己免疫性肝炎症例におけるブデソニドの初期投与量は 6~9mg/日、寛解後の維持療法としては 3mg/日程度が適切と推測される。

<臨床的位置づけについて>

本剤は副腎皮質ステロイドであるが、肝臓での初回通過効果が 90%と高いため全身性副作用が少ない薬剤である。海外で行われたランダム化対照試験では、プレドニゾロンに比べて寛解導入率が高いにも関わらず、満月様顔貌やざ瘡など副腎皮質ステロイド特有の副作用が少なかったことが報告されていることから、これら副作用で投与継続が難しい症例に有用性が期待される。しかし、肝硬変患者では、門脈-大循環シャントにより薬剤の一部が肝臓での初回通過効果を受けないため、非肝硬変患者に比べて血中濃度が上昇し副作用が増加する可能性がある。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

わが国の自己免疫性肝炎患者におけるブデソニドの適切な投与量について確認が必要と考える。しかし、自己免疫性肝炎は比較的まれな疾患であることを考慮すると、未治療の自己免疫性肝炎患者を対象とした大規模での二重盲検比較対照試験は不可能と考えられる。以上より、わが国の自己免疫性肝炎患者におけるブデソニドの安全性と有効性を調べるために以下の2つの試験が必要と考える。①非劣性試験：現在プレドニゾロンで治療中の患者を対象として、ブデソニドへの切り替えを行う症例とプレドニゾロン投与を継続する症例に無作為割り付けを行い、維持療法としてのブデソニドの治療効果や安全性がプレドニゾロンに比べて劣っていないかを調べる。②無作為化比較対照試験：未治療の症例及び再燃例を対象として、プレドニゾロンによる治療開始症例とブデソニドによる治療開始症例に無作為割り付けを行い、初期治療としての有効性と安全性を調べる。一方、原発性胆汁性胆管炎や原発性硬化性胆管炎については、自己免疫性肝炎での評価後に検討すべきである。

以上の観点から、本申請内容については今後も十分な検証が必要と考えられる。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al.

Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139:1198–1206.

2) Danielsson A, Prytz H. Oral budesonide for treatment of autoimmune chronic active hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:585–590.

Wiegand J, Schuler A, Kanzler S, Lohse A, Beuers U, Kreisel W, et al. Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2005;25:927–934.

3) Wiegand J, Schüler A, Kanzler S, Lohse A, Beuers U, Kreisel W, Spengler U, Koletzko S, Jansen PL, Hochhaus G, Möllmann HW, Pröls M, Manns MP. Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis. *Liver Int*. 2005;25(5):927-934.

4) Csepregi A, Rocken C, Treiber G, Malfertheiner P. Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:1362–1366.

5) Zandieh I, Krygier D, Wong V, Howard J, Worobetz L, Minuk G, Witt-Sullivan H, Yoshida EM. The use of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis in Canada. *Can J Gastroenterol*. 2008;22(4):388-392.

6) Czaja AJ, Lindor KD. Failure of budesonide in a pilot study of treatmentdependent autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2000;119:1312–1316.

7) EASL Clinical Practice Guideline: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 63:971-1004, 2015