

## 審査報告書

平成 22 年 12 月 24 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	ゼローダ錠 300
[一 般 名]	カペシタビン
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 9 月 1 日
[剤形・含量]	1 錠中にカペシタビン 300mg を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 22 年 8 月 31 日付薬食審査発 0831 第 3 号) に基づく申請 「薬事・食品衛生審議会です事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第五部

## 審査結果

平成22年12月24日作成

[販 売 名] ゼローダ錠 300  
[一 般 名] カペシタビン  
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 22 年 9 月 1 日

### [審 査 結 果]

平成 22 年 8 月 30 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：カペシタビン（進行性胃癌）」に関する事前評価及び提出された資料から本薬の「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] ○手術不能又は再発乳癌  
○結腸癌における術後補助化学療法  
○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌  
○治癒切除不能な進行・再発の胃癌

(下線部追加)

[用法・用量] 手術不能又は再発乳癌には A 法又は B 法を使用する。結腸癌における術後補助化学療法には B 法を使用し、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で C 法を使用する。治癒切除不能な進行・再発の胃癌には白金製剤との併用で C 法を使用する。

A 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、21 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。

体表面積	1 回用量
1.31m <sup>2</sup> 未満	900mg
1.31m <sup>2</sup> 以上 1.64m <sup>2</sup> 未満	1,200mg
1.64m <sup>2</sup> 以上	1,500mg

B 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1 回用量
1.33m <sup>2</sup> 未満	1,500mg
1.33m <sup>2</sup> 以上 1.57m <sup>2</sup> 未満	1,800mg

1.57m <sup>2</sup> 以上 1.81m <sup>2</sup> 未満	2,100mg
1.81m <sup>2</sup> 以上	2,400mg

C法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1 回用量
1.36m <sup>2</sup> 未満	1,200mg
1.36m <sup>2</sup> 以上 1.66m <sup>2</sup> 未満	1,500mg
1.66m <sup>2</sup> 以上 1.96m <sup>2</sup> 未満	1,800mg
1.96m <sup>2</sup> 以上	2,100mg

(下線部追加)

## 審査報告

平成 22 年 12 月 22 日作成

### I. 申請品目

[販売名] ゼローダ錠 300  
 [一般名] カペシタビン  
 [申請者名] 中外製薬株式会社  
 [申請年月日] 平成 22 年 9 月 1 日  
 [剤形・含量] 1 錠中にカペシタビン 300mg を含有する錠剤  
 [申請時効能・効果] ○手術不能又は再発乳癌  
 ○結腸癌における術後補助化学療法  
 ○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌  
 ○治癒切除不能な進行・再発の胃癌

(下線部追加)

[申請時用法・用量] 手術不能又は再発乳癌には A 法又は B 法を使用する。結腸癌における術後補助化学療法には B 法を使用し、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で C 法を使用する。治癒切除不能な進行・再発の胃癌には白金製剤を含む併用療法で C 法を使用する。

A 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、21 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。

体表面積	1 回用量
1.31m <sup>2</sup> 未満	900mg
1.31m <sup>2</sup> 以上 1.64m <sup>2</sup> 未満	1,200mg
1.64m <sup>2</sup> 以上	1,500mg

B 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1 回用量
1.33m <sup>2</sup> 未満	1,500mg
1.33m <sup>2</sup> 以上 1.57m <sup>2</sup> 未満	1,800mg
1.57m <sup>2</sup> 以上 1.81m <sup>2</sup> 未満	2,100mg
1.81m <sup>2</sup> 以上	2,400mg

C 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1 回用量
1.36m <sup>2</sup> 未満	1,200mg
1.36m <sup>2</sup> 以上 1.66m <sup>2</sup> 未満	1,500mg

1.66m <sup>2</sup> 以上 1.96m <sup>2</sup> 未満	1,800mg
1.96m <sup>2</sup> 以上	2,100mg

(下線部追加)

## II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

海外では、2000年10月から進行・再発胃癌患者を対象としてカペシタビン（以下、本薬）単独投与による第Ⅱ相試験が実施された。その後、他の抗悪性腫瘍剤との併用での有効性を検討するために、2003年4月からは未治療の進行・再発胃癌患者を対象としてフルオロウラシル（5-FU）とシスプラチンの併用投与に対する本薬とシスプラチンの併用投与の有効性（非劣性）を検討した海外第Ⅲ相試験（ML17032試験）（Ann Oncol 2009; 20: 666-73）が実施された。当該試験、及び2000年6月から英国の臨床研究グループにより実施された、切除不能又は転移性の食道癌、胃食道接合部癌及び胃癌患者を対象としてECF群（エピルビシン（E）、シスプラチン（C）及び5-FU（F）の併用投与）、ECX群（エピルビシン、シスプラチン及び本薬（X）の併用投与）、EOF群（エピルビシン、オキサリプラチン及び5-FUの併用投与）、EOX群（エピルビシン、オキサリプラチン及び本薬の併用投与）の4群の有効性を比較検討した第Ⅲ相試験（REAL-2試験）（N Engl J Med 2008; 358: 36-46）の成績を以て、欧州において2006年7月に本薬の胃癌の効能追加を目的とした承認申請が行われ、「Xeloda is indicated for first-line treatment of advanced gastric cancer in combination with a platinum-based regimen.」の効能・効果で、2007年3月に承認された。なお、米国では、XXXXXXXXXXを理由として開発は行われていない。

本邦では、本薬の胃癌に対する開発は、日本ロシュ株式会社（現中外製薬株式会社）により、本薬単独投与で開始されており、1996年7月から進行・再発胃癌患者を対象とした前期第Ⅱ相試験（JO15152試験）、また1999年2月からは後期第Ⅱ相試験（JO15793試験）が実施されたが、本薬単独投与での承認申請には至っていない。

なお、本邦において、本薬は、2003年4月に「手術不能又は再発乳癌」の効能・効果にて承認されて以降、2007年12月に「結腸癌における術後補助化学療法」、2009年9月に「治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の効能・効果が承認されている。

平成22年8月3日に開催された、厚生労働省の「第4回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、検討会議）において、以下の①～⑥に示す内容を総合的に判断した結果、本薬と白金製剤の併用投与の切除不能進行・再発胃癌患者に対する有用性は医学薬学上公知と判断可能として、「公知申請への該当性に係る報告書：カペシタビン（進行性胃癌）」（以下、公知申請の該当性報告書）が取り纏められた。

- ① 切除不能進行・再発胃癌における本薬の有用性は、REAL-2試験及びML17032試験の2試験から確認されており、本薬は既に欧州で、白金製剤を基本としたレジメンとの併用による進行性胃癌の一次治療薬として承認されていること
- ② 国内では、類薬であるテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤・配合顆粒（S-1）が既に標準的に用いられており、本薬の臨床的位置付けを明確にするための更なるエビデンスの蓄積が望まれる状況と考えるものの、海外では本薬と白金製剤との併用投与が治療選択肢の一つとして既に広く用いられていること
- ③ 白金製剤との併用試験であるML17032試験及びREAL-2試験の結果
- ④ 2006年2月から本邦を含む国際共同試験として実施された、HER2陽性の進行・再発胃

癌患者を対象に本薬と白金製剤の併用投与へのトラスツズマブ（遺伝子組換え）の上乗せ効果を検討する第Ⅲ相試験（ToGA 試験）（Lancet 2010; 376: 687-97）の結果

- ⑤ ToGA 試験の本薬と白金製剤の併用投与群における日本人症例の安全性プロファイルの結果
- ⑥ 教科書・ガイドラインの記載内容

公知申請の該当性報告書に基づき、平成 22 年 8 月 30 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて、「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」に対する本薬の有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている効能・効果及び用法・用量において、本薬の承認事項一部変更承認申請（以下、一部変更承認申請）を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 22 年 8 月 31 日付薬食審査発 0831 第 3 号）、及び『「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」に関する質疑応答について』（平成 22 年 9 月 1 日付事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

## 2. 臨床に関する資料

### <提出された資料の概略>

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた報告書「公知申請の該当性報告書：カペシタビン（進行性胃癌）」、添付文書（案）等が資料として提出された。

### <審査の概略>

#### (1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）及び製造販売後の留意点について、更に追記・修正すべき点の検討を行った。

#### (2) 添付文書（案）について

##### 1) 用法・用量に関連する使用上の注意について

用法・用量に関連する使用上の注意に記載されている休薬・減量・中止基準は、全癌腫で共通の内容であり、今回の承認申請において新たな内容は設定されていない（機構注：今回の承認申請において、減量時の投与量は、「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の効能追加時の設定内容と共通である。）。

機構は、現行の添付文書での休薬・減量・中止基準と胃癌患者を対象とした ML17032 試験及び ToGA 試験との休薬・減量・中止基準の差異を説明するよう求め、申請者は以下の内容を回答した。

現行の添付文書での休薬・減量・中止基準は、既承認癌腫での各試験の基準を基に、一部簡素化して設定されたものである。

現行の添付文書と胃癌患者を対象とした ML17032 試験及び ToGA 試験（以下、両胃癌試験）とでは、休薬・減量・中止基準に一部差異が認められており、当該差異の理由は、主に、両胃癌試験及び既承認癌腫における臨床試験の休薬・減量・中止基準が各試験で使用される併用レジメンも考慮して設定されたことによるものである。現行の添付文書と両胃癌試験とでは休薬・減量・中止基準に一部差異は認められるものの、現行の添付文書での

記載内容自体、各試験での基準を基に一部簡素化して設定されたものであり、今回の承認申請においても、用法・用量に関連する使用上の注意での設定内容を変更する必要はないと考える。ただし、ML17032 試験及び ToGA 試験で用いられた基準は、別途、参考情報として情報提供用資材等を用いて、適切に情報提供したいと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

## 2) 副作用の項について

機構は、胃癌患者に本薬 2,000mg/m<sup>2</sup> を投与した際の情報は、日本人患者では限られているため、ML17032 試験及び ToGA 試験のみで認められた副作用に関する情報も、添付文書において情報提供する必要があると考える。

機構は、添付文書の副作用の項について、ML17032 試験及び ToGA 試験成績を含めた記載に整備するよう指示し、申請者は以下のとおり回答した。

ML17032 試験及び ToGA 試験のみで認められた副作用は、その他の副作用の項において情報提供する。しかし、ToGA 試験で認められた副作用のうち、血栓塞栓症については、4 例（うち 1 例は日本人患者）で Grade 3 の事象の発現が認められていること等を考慮し、重大な副作用の項において注意喚起することとする。

機構は、申請者の回答を了承した。

## (3) 製造販売後における留意点について

機構は、提出された資料より、公知申請の該当性報告書の記載と同様に、申請効能・効果及び用法・用量での安全性について、既承認の癌腫での安全性プロファイルと比べ、今回の承認申請において新たに懸念される安全性上の問題は特段なく、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、本薬の安全性プロファイル等が十分に理解された上で、患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、本薬の使用については管理可能と考える。したがって、現時点では、製造販売後調査や製造販売臨床試験を承認取得後直ちに行う必要性は低いと考えており、通常的安全監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が見い出された場合には、速やかに適切な製造販売後調査又は製造販売後臨床試験を実施することで差し支えないと判断した。

## (4) その他の事項について

海外では、本薬の容れ目として 150 及び 500mg 錠が販売されている一方、国内では 300mg 錠のみが製造販売されているため、国内申請用法・用量と海外 ML17032 試験及び ToGA 試験で用いられた用法・用量では、実際の投与量が異なる場合がある。

機構は、当該差異が本薬の有効性及び安全性に大きな影響を及ぼすとの明確な根拠はないと考えている（「平成 19 年 11 月 13 日付審査報告書 ゼロダ錠 300」）。しかし、同一の投与スケジュールにもかかわらず用量のみ国内外で異なる設定とすることの合理性は乏しく、早急に海外と同様の用量設定も可能とする必要があるとの判断に基づき、150 及び 500mg 錠の開発も早急に行うよう指示している（「平成 19 年 11 月 13 日付審査報告書 ゼロダ錠 300」）。本申請において当該内容を確認したところ、申請者は、20 年 月の申請を目指して開発中である旨を説明した。

## III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 22 年 8 月 31 日付薬食審査発 0831 第 3 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

## IV. 総合評価

平成 22 年 8 月 30 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必

要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：カペシタビン（進行性胃癌）」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、以下の効能・効果、用法・用量を承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は平成 23 年 4 月 15 日（残余期間）までとすることが適切であると判断する。

[効能・効果]

- 手術不能又は再発乳癌
- 結腸癌における術後補助化学療法
- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
- 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

(下線部追加)

[用法・用量]

手術不能又は再発乳癌には A 法又は B 法を使用する。結腸癌における術後補助化学療法には B 法を使用し、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で C 法を使用する。治癒切除不能な進行・再発の胃癌には白金製剤との併用で C 法を使用する。

A 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、21 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。

体表面積	1 回用量
1.31m <sup>2</sup> 未満	900mg
1.31m <sup>2</sup> 以上 1.64m <sup>2</sup> 未満	1,200mg
1.64m <sup>2</sup> 以上	1,500mg

B 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1 回用量
1.33m <sup>2</sup> 未満	1,500mg
1.33m <sup>2</sup> 以上 1.57m <sup>2</sup> 未満	1,800mg
1.57m <sup>2</sup> 以上 1.81m <sup>2</sup> 未満	2,100mg
1.81m <sup>2</sup> 以上	2,400mg

C 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1 回用量
1.36m <sup>2</sup> 未満	1,200mg
1.36m <sup>2</sup> 以上 1.66m <sup>2</sup> 未満	1,500mg
1.66m <sup>2</sup> 以上 1.96m <sup>2</sup> 未満	1,800mg
1.96m <sup>2</sup> 以上	2,100mg



(下線部追加)

[警告] (変更なし)

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと。
3. 本剤とワルファリンカリウムとの併用により、血液凝固能検査値異常、出血が発現し死亡に至った例も報告されている。これらの副作用は、本剤とワルファリンカリウムの併用開始数日後から本剤投与中止後1 カ月以内の期間に発現しているため、併用する場合には血液凝固能検査を定期的に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加)

1. 手術不能又は再発乳癌に対して
  - (1) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
  - (2) 単剤投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の増悪若しくは再発例に限る。
  - (3) 併用療法に関して、初回化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
2. 結腸癌における術後補助化学療法に対して  
Dukes C 以外の結腸癌における術後補助化学療法での、本剤の有効性及び安全性は確立していない。また、国内での術後補助化学療法に関する検討は行われていない。
3. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して  
本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加)

1. B 法について
  - (1) B 法において副作用が発現した場合には、以下の規定を参考にして休薬・減量を行うこと。

休薬・減量の規定

NCI による毒性の Grade 判定 <sup>注2)</sup>	治療期間中の処置	治療再開時の投与量
Grade 1	休薬・減量不要	減量不要
Grade 2 初回発現 2 回目発現 3 回目発現 4 回目発現	Grade 0-1 に軽快するまで休薬 Grade 0-1 に軽快するまで休薬 Grade 0-1 に軽快するまで休薬 投与中止・再投与不可	減量不要 減量段階 1 減量段階 2 —
Grade 3 初回発現 2 回目発現 3 回目発現	Grade 0-1 に軽快するまで休薬 Grade 0-1 に軽快するまで休薬 投与中止・再投与不可	減量段階 1 減量段階 2 —
Grade 4 初回発現	投与中止・再投与不可 あるいは治療継続が患者にとって望ましいと判定された場合は、Grade 0-1 に軽快するまで投与中断	減量段階 2

上記の休薬・減量の規定に応じて減量を行う際、次の用量を参考にすること。

減量時の投与量

体表面積	1 回用量	
	減量段階 1	減量段階 2
1.13m <sup>2</sup> 未満	900mg	600mg
1.13m <sup>2</sup> 以上 1.21m <sup>2</sup> 未満	1,200mg	
1.21m <sup>2</sup> 以上 1.45m <sup>2</sup> 未満		900mg
1.45m <sup>2</sup> 以上 1.69m <sup>2</sup> 未満	1,500mg	1,200mg
1.69m <sup>2</sup> 以上 1.77m <sup>2</sup> 未満	1,800mg	
1.77m <sup>2</sup> 以上		

- (2) 一旦減量した後は増量は行わないこと。  
 (3) 「結腸癌における術後補助化学療法」に関しては、投与期間が 8 コースを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない。

2. C 法について

- (1) C 法において副作用が発現した場合には、休薬・減量を行うこと。休薬・減量の規定は B 法の規定を参考にし、減量を行う際は次の用量を参考にすること。

減量時の投与量

体表面積	1 回用量	
	減量段階 1	減量段階 2
1.41m <sup>2</sup> 未満	900mg	600mg
1.41m <sup>2</sup> 以上 1.51m <sup>2</sup> 未満	1,200mg	
1.51m <sup>2</sup> 以上 1.81m <sup>2</sup> 未満		900mg
1.81m <sup>2</sup> 以上 2.11m <sup>2</sup> 未満	1,500mg	1,200mg
2.11m <sup>2</sup> 以上		

- (2) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌において、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。  
 (3) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して、本剤を含むがん化学療法を実施する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

注 2) B 法による国内臨床試験においては NCI-CTC (Ver.2.0) により Grade を判定した。手足症候群は以下の判定基準に従った。

また、C 法による国内臨床試験においては手足症候群も含めて CTCAE (v3.0) により Grade を判定した。

手足症候群の判定基準

Grade	臨床領域	機能領域
1	しびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ・チクチク感、無痛性腫脹、無痛性紅斑	日常生活に制限を受けることはない症状
2	腫脹を伴う有痛性皮膚紅斑	日常生活に制限を受ける症状
3	湿性落屑、潰瘍、水疱、強い痛み	日常生活を遂行できない症状
該当する症状の Grade が両基準（臨床領域、機能領域）で一致しない場合は、より適切と判断できる Grade を採用する		