

# 医薬品の レギュラトリー サイエンス

武蔵野大学薬学部特任教授 豊島 聰 編著  
聖徳薬業大学薬学部教授 黒川達夫

南山堂

## II 臨床第II相試験

臨床第II相試験の特徴は、患者を対象とした初めての試験ということである。一般に健康成人を対象とした第I相試験が実施されたあとに、患者を対象とした試験が可能となる。すなわち、非臨床試験で実施されたさまざまなデータが、本当にある特定の疾患をもつ患者で再現可能か、薬効を示すことができるのかを患者で初めて確認するための試験となる。したがって第II相試験は、その後の開発において非常に重要な意味をもつ試験となる。一方で、第II相試験は「ダーウィンの海」ともいわれ、多くの薬物の候補となる物質(以下、物質)が「種の起原」のようにまさに「淘汰」される試験でもあり、多くの医薬品開発では、この段階で開発の中断を余儀なくされることになる。これはいわゆる「かずら橋」(図5-3)を渡るようなもので、いつ切り落とされるかわからない状況ともいえる。現在では、淘汰されないようさまざまな検討が第II相試験を開始するまでに行われている。しかし、第II相試験の実施にあたり、試験の成功を目指した慎重な計画立案が必要であるのは言うまでもない。

### 1 試験の目的

第II相試験の主な目的は2つに分けられる。第一は患者を被験者とする最初の試験を実施することであり、その物質を投与したときの安全性を患者で確認することである。ここでいう安全性とは、例えば最大投与量の安全性、あるいは特定の“可能性のある”有害事象の発生の有無であり、第III相試験や第IV相試験で収集されるべき発生頻度の低い安全性情報をこの段階で収集することは困難である。

第二は有効性に関して用量反応性を確認することである。すなわち、単なる物質と



図5-3・かずら橋

しての薬効を確認するのみではなく、適切な投与量、投与間隔を検討することがその目的である。ここでいう有効性とは、決定的な有効性を示す指標を用いる必要はなく、これに相当するバイオマーカーを使用することも少なくない。この結果に基づいて次の第Ⅲ相試験の試験デザインが決定されるため、最終的な薬物の用法・用量はこの段階でほぼ決定されるといえる。

以上の2つの目的を達するために第Ⅱ相試験が実施される。第Ⅱ相試験は第一の目的のための前期第Ⅱ相試験と、第二の目的を明らかにするための後期第Ⅱ相試験の2つの試験によって構成されており、これらの試験が段階を経て実施される場合が一般的である。

## 2 試験デザイン

臨床試験の試験デザインはその目的により大きく異なる。第Ⅱ相試験においては、第Ⅰ相試験のデータをもとに患者を対象とした用法・用量を確認するための試験が行われる。

その最初の段階として、前期第Ⅱ相試験では、第Ⅰ相試験の結果より少数例の被験者を対象として試験が実施され、投与される用量の安全性が確認される。ここでは必ずしもプラセボ対照試験が行われるわけではなく、実薬のみを用量を変えて投与されることが多い。したがって、有効性の評価においては、さまざまなバイアス(偏り)が生じる可能性がある。例えばプラセボ効果や、研究者、患者の思い込みなどはその一例である。投与量の安全性を確認するために、患者を対象に最大用量までいくつかの用量群(低用量、中等量、高用量)に振り分ける場合と、最大用量まで漸増する場合がある。また、抗がん薬の場合は低用量からスタートし、安全性を確認しながら増量を行う。この場合、重篤な有害事象が頻繁に発生する場合は増量を中止することとなる。さらに、安全性として心臓、肝臓、腎臓など、特定の臓器障害が生じるかどうかを確認される。また、物質の薬物血中濃度を確認するための試験も同時に実施される。

次に、後期第Ⅱ相試験として用量設定試験が実施される。ここではプラセボ対照用量反応性試験を実施するというのが基本的なスタイルであり、プラセボを対照とした複数の用量による有効性と安全性の比較が行われる。薬効については用量依存的に高くなる傾向はあるものの、その限界があるため、一定の用量で効果が頭打ちとなることが多い。さらに有害事象は用量依存的に増加する傾向があり、至適用量の選択を本試験で実施することが可能となるよう、試験計画を立案することが重要である。

## 3 バイオマーカー

臨床試験のバイオマーカーにはさまざまな項目があるが、それらは一様にその物質と疾患の薬効を測定する指標(評価項目)として使用されている。評価項目は、主要評価項

表 5-1 \* 臨床試験に用いるバイオマーカー

糖尿病	HbA1c
高血圧	拡張期血圧
関節リウマチ	ACR20
過活動性膀胱	1日尿回数
がん	腫瘍縮小効果
多発性硬化症	発作回数

目 (primary endpoint) と副次的評価項目 (secondary endpoint) に分けることが可能である。薬効の評価を行うにあたっては、対象となる疾患がどのような指標で評価をされるべきか知る必要がある。通常、疾患特異的な評価項目が存在し、これを用いて評価を行うことが多い。ただし、これらの評価項目はすべて、いわゆる真の評価項目 (true endpoint) となっているのが理想であるが、通常の臨床試験の実施期間においてこれを用いた評価を行うことは容易ではなく、代替となる評価項目 (surrogate endpoint) が用いられることが一般的である。真の評価項目が生存期間の延長、あるいは死亡となる疾患が多いが、被験者が亡くなるまで試験を行うことは容易ではない。したがって、生存期間の延長の surrogate endpoint が臨床試験での主要評価項目となるが、研究者が勝手に決めてよいわけではなく、科学的に検証(バリデーション)された項目を選択する必要がある。

次に、具体的な評価項目をいくつか示す(表 5-1)。糖尿病の疾患の主体は膵臓の  $\beta$  細胞からのインスリン分泌の低下である。これによって血糖値の上昇が引き起こされ、さまざまな合併症が生じる。大血管炎として心筋梗塞や脳梗塞、微小血管炎として腎不全、網膜症、あるいは末梢神経障害などがある。これらの合併症が最終的に生命予後に大きな影響を及ぼすことは周知の事実であるが、一方でこのような指標をもとに臨床試験を行うことは時間的制約から容易ではない。このため、糖尿病の臨床試験では HbA1c を主要評価項目とした臨床試験が実施されることとなり、その評価期間も 24 週程度である。糖尿病の臨床試験でこのようなバイオマーカーを用いるのは、HbA1c が糖尿病の合併症との相関があるという疫学的事実があるからであり、すべてのバイオマーカーの選択には適切な科学的根拠、すなわち疫学的な根拠が不可欠である。

また、花粉症や過活動性膀胱など、症状の軽減を目的とした医薬品の開発での臨床第 II 相試験では、その臨床的な QOL の改善に結びつく客観的な評価項目が必要となる。くしゃみなどの臨床症状をスコア化したものや、1日の排尿件数などの実際の症状を評価項目とすることが多い。

さて、バイオマーカーとしてこのような評価項目が使用されるが、一方で、非臨床試験の薬理学的な作用機序として薬効が期待される物質であっても、実際の臨床的な効果が第 II 相試験で認められない場合は少なくない。つまり、その薬物が有効でないと判断されることとなる。

臨床試験を成功させるためには、臨床的に有効であるということを surrogate end point で証明する必要があるが、特に第Ⅱ相試験においては、さまざまなバイオマーカーの開発が行われることにより、ダーウィンの海からの淘汰を免れようとする努力がされている。

#### 4 被験者を対象とした薬物動態試験

薬物動態試験は、通常、健康成人を対象として実施されるが、最近では患者を対象とした試験が多く実施されるようになってきた。これは健康成人と患者の薬物動態が必ずしも同一ではないことに起因する。特に、疾患のある患者の物質の吸収の様相が健康成人とは異なる気管支喘息治療薬などについては、患者を用いた試験が必要である。また、最近では、薬効に関連する遺伝子解析やコンパニオン診断薬(Companion diagnostics)の開発についての研究も同時に行われる場合があり、第Ⅱ相試験における検討事項は非常に多彩となっている。

### Ⅲ 臨床第Ⅲ相試験

臨床第Ⅲ相試験は第Ⅱ相試験の結果を受けた検証試験である。すなわち、たとえ膨大な費用と時間をかけて実施した臨床試験であっても、その結果について誤りがある可能性は否定できず、一試験の結果のみでは有効性と安全性が示されたとはいえない。このため、次のステップとして、前相の試験結果を検証することを目的とした第Ⅲ相試験が行われることとなる。ここに至る物質はすでに「かずら橋」を渡ってきており、淘汰の可能性は前相より低く、医薬品としてその物質が承認されるまでにあと数歩の段階である。

#### 1 試験の目的

第Ⅲ相試験の目的は前相の検証であり、すでにおおよそ期待される用法・用量を改めて第Ⅲ相試験において再度確認をするためのものである。このときに比較対象となるのはプラセボや標準治療薬(実薬)である。基礎研究において示された結果を再度検証することは比較的容易であるが、臨床試験では、人を対象として試験を行っており容易ではない。第Ⅲ相試験では、対象となる疾患において標準治療薬が存在する場合は、標準治療薬をコントロールとして行われることが求められる。これは最近のヘルシンキ宣言において、原則として標準治療がある場合のプラセボ対照試験の倫理的問題点が指摘されたことに由来するが、一方で一部の疾患においては必ずしもこの原則が遵

守されるわけではない。これは、科学的な結果を示すためにプラセボを用いた有効性のデータが不可欠であるという理由に基づく。したがって、プラセボ対照試験を行う場合は科学性と倫理性の双方がともに成立する試験とすべきである。

## 2 試験デザイン

第Ⅲ相試験では、プラセボあるいは実薬対照ランダム化二重盲検比較試験が実施されることが基本である。プラセボを用いること、ランダム化することはいわゆるバイアスを取り除くことがその目的である。試験薬を投与されることによる効果はプラセボにおいても認められるため、この効果を排除することが重要である。さらには、それぞれの群において、組み入れられる被験者の背景の偏りをなくするためにランダム化が必要となる。また、投与されている物質がプラセボであるか、実薬であるかを被験者、医師ともに盲検化されていること(二重盲検)は、恣意的な組み入れの偏りを防ぐことに加えて、薬効に対するバイアスを排除することになる。このように起きうるさまざまなバイアスを取り除き、適切に薬物の有効性と安全性を検証するために、プラセボまたは実薬を対照においたランダム化試験が行われる。

## 3 試験の計画立案において注意すべき事項

第Ⅲ相試験を計画する場合に多くの注意すべき事項がある。そのなかで、特に重要な有効性の評価と安全性の評価について以下に示す。

有効性の評価では、試験で示そうとするものが臨床的に意義のある数値が否かが重要である。つまり、糖尿病治療薬の場合、薬物の投与によって HbA1c (基準値4.6～6.2%)の低下値(絶対値)の低下がプラセボと比較し0.2%とした場合、臨床的な意義が非常に乏しいこととなる。あるいは抗がん薬の臨床試験においては、どのくらいの生命予後の延長が臨床的に意義があるのかということも議論の対象となる。近年では有効性を示すために10,000例以上の被験者を組み入れる臨床試験が行われる場合がある。しかし、組み入れ症例数が多いことは単純にすばらしい試験である、というのは誤った考えである。もちろん症例数が多いことによりさまざまな情報がもたらされることは事実である。しかし、組み入れ症例数は、あくまでも臨床試験の計画立案において統計学的手法に基づいて計算されるのである。つまり、対照群と比較し実薬投与群の優越性や非劣性の証明をするのに必要不可欠な組み入れ症例数が試験に入ることとなる。一方、症例数の少ない試験の場合は、対照群と比較し、実薬群での有効性が非常に高く期待されていることとなる。したがって、必要以上の症例数を試験に組み入れることは、被験者に無用に関与させることとなり、倫理的視点(ベルモント三原則の「善行」に該当)からも認められていない。例えば糖尿病腎症に対するアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)の有効性を検討するための試験では、透析の導入などが評価項目と

なっている (RENNAL study)。また糖尿病の長期予後をみる試験では心血管イベントを評価対象としており、心房細動に対する抗凝固療法では、脳梗塞の発生頻度と出血のイベントを評価対象としている。このような臨床上まれなイベントの発現を endpoint とする場合、十分な検出力を持たせるために10,000例というような多くの症例数を組み入れることとなるが、そのよう場合以外はやみくもに被験者を増やすべきでなく、脱落症例数を10～20%と見込んで統計学的な検出に必要な症例数に10～20%を上乗せして症例数が決定されることが多い。

次に安全性についてであるが、一般に第Ⅲ相試験のなかですべての安全性情報を収集することは不可能である。このため、第Ⅳ相試験<sup>注1</sup>や製造販売後の調査など幅広い情報の収集が必要である。しかし一方で、臨床試験中に発生する有害事象についてはその薬効に起因した特殊な有害事象が存在することが少なくない。例えば血管内皮増殖因子(VEGF)阻害薬については近年多くの薬剤が開発されているが、出血リスクの存在が多く報告されている。また生物学的製剤については手足皮膚反応、アナフィラキシーなどの重篤な有害事象の報告も少なくなく、臨床試験に携わる医師や医療スタッフはこの点を十分に理解して対応をする必要がある。

## 4 抗がん薬の第Ⅱ・Ⅲ相試験

抗がん薬の臨床試験では、初めて人に対して物質を投与(ファースト・イン・ヒューマン)するのは健康成人ではなく患者である。これはその抗がん薬という物質の性質上、一般的に健康成人に投与することができないからである。一方、抗がん薬の開発では最大投与量の決定などを患者で行うことに由来する難しさや、治験に組み入れることの倫理的配慮も必要である。

試験を行うにあたって、用法・用量は最低の用量からスタートし、数例の安全性を確認した上で次の用量に移っていく方法をとる場合が多い。このとき、安全性において懸念がある場合はさらに追加の症例を組み入れた上で次の用量へ移行されることとなる。つまり、試験において用量制限毒性(DLT: Dose Limiting Toxicity)の発現の有無をみることになるのだが、例えば3例中1例 DLT が発現した場合は3例を追加し、その結果 DLT が出なければ増量が可能となり、出た場合は最大耐量(MTD)<sup>注2</sup>を上回ったと判断される。

次の段階として、第Ⅱ相試験では、がんの縮小効果を評価項目として試験が実施される。RECIST 基準(表5-2)は非常に広く使用されている基準であるが、ここでは完全奏効(CR)、部分奏効(PR)、安定(SD)、進行(PD)の4つに分類される。しかし、これらの評価が必ずしも生命予後の延長に相関しないため、最終的には全生存期間(OS: overall survival)を主要評価項目とした第Ⅲ相試験、すなわち検証試験が必要となる。

わが国で実施される抗がん薬の臨床試験の多くは、海外ですすでに行われた試験をもとに第Ⅱ相試験や第Ⅲ相試験が構成されているため、かなりの情報を試験開始前から得

表5-2 • RECIST 基準

完全奏効	CR : complete response
部分奏効	PR : partial response
安定	SD : stable disease
進行	PD : progressive disease

ることが可能である。しかし近年の臨床試験は国際共同試験として実施されることが増えたため、情報の乏しい試験が時として実施され、予期せぬ有害事象に見舞われることもある。さらに、未知の重篤な有害事象のために試験自体が中止されることもある。このため、抗がん薬の第Ⅱ・Ⅲ相試験を行う場合は、被験者の安全性を確保するための細心の注意が必要である。

注釈

注1 承認後に実施される臨床試験などの総称

注2 患者が耐えきれない毒性が現れる用量を最大耐量(MTD: Maximum Tolerated Dose)といい、これ以上の増量ができない理由となる毒性(副作用)のことを用量制限毒性(DLT)という

## IV 国際共同治験

### 1 国際共同治験とその背景

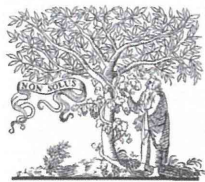
#### A 国際共同治験とは

「国際共同治験」と聞いて、どのようなイメージをもつだろうか。“いろいろな国が参加する治験”ということであるが、2007年9月に厚生労働省から発出された通知(「国際共同治験に関する基本的考え方について」薬食審査発第0928010号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)には、「新規の医薬品の世界的規模での開発および承認を目指して企画される治験であって、1つの治験に複数の国や地域の医療機関が参加し、共通の治験実施計画書に基づき、同時並行的に進行するものを言う」と記載されている。ここでのポイントとして以下の点がある。

- ・ 1つの治験に複数の国や地域の医療機関が参加する。
- ・ 共通の治験実施計画書に基づき実施される。
- ・ 同時並行的に進行する。

最近、この国際共同治験の実施が日本で増加している。





ELSEVIER



## Suitable therapy options for sub-clinical and early-stage lymphoedema patients

Shinsuke Akita <sup>a,\*</sup>, Nobuyuki Mitsukawa <sup>b</sup>, Motone Kuriyama <sup>c</sup>,  
Masakazu Hasegawa <sup>b</sup>, Yoshitaka Kubota <sup>b</sup>, Hideki Tokumoto <sup>b</sup>,  
Tatsuya Ishigaki <sup>a</sup>, Hideki Hanaoka <sup>d</sup>, Kaneshige Satoh <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Chiba Cancer Center, Chiba City, Japan

<sup>b</sup> Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Chiba University, Chiba City, Japan

<sup>c</sup> Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Kochi Medical School Hospital, Nankoku City, Japan

<sup>d</sup> Clinical Research Center, Chiba University Hospital, Chiba City, Japan

Received 29 November 2013; accepted 26 December 2013

### KEYWORDS

Sub-clinical lymphoedema;  
Early-stage lymphoedema;  
Indocyanine green lymphography;  
Lymphaticovenular anastomosis

**Summary** *Background:* The best therapeutic approach for patients with sub-clinical lymphoedema and symptomatic early-stage lymphoedema has not been determined yet.

*Methods:* The prognosis of lymphatic function after lymphadenectomy for gynaecological cancer was observed in a cohort study of 192 lower limbs. Lymphatic function was evaluated by indocyanine green lymphography. Splash patterns were examined to determine if patients with this pattern tended to progress to symptomatic lymphoedema, and the efficacy of the compression therapy was also investigated. We also investigated the efficacy of lymphaticovenular anastomosis (LVA) in patients who exhibited a stardust pattern.

*Results:* Patients with splash patterns on lymphography may progress to symptomatic lymphoedema with a significantly higher frequency compared with the others, with a relative ratio of 1.62. Compression therapy did not slow the progression of patients with splash patterns to stardust patterns. LVA for the patients who had recently shown stardust patterns eliminated the need for compression therapy in 44.8% of patients.

*Conclusion:* Patients with splash patterns should be followed up carefully for sub-clinical lymphoedema. However, there is no method to completely prevent these patients from developing stardust patterns associated with symptomatic lymphoedema. When patients become symptomatic, their lymphatic function may be improved by LVA. However, the limited effectiveness of this procedure should be clearly explained to patients before surgery.

© 2014 British Association of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgeons. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

\* Corresponding author. Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Chiba Cancer Center, 666-2, Nitona-cho, Chuo-ku, Chiba City, Chiba, Japan. Tel.: +81 43 264 5431; fax: +81 43 262 8680.

E-mail addresses: [shinsukeakitaprs@gmail.com](mailto:shinsukeakitaprs@gmail.com), [sakita-chiba@umin.ac.jp](mailto:sakita-chiba@umin.ac.jp) (S. Akita).

1748-6815/\$ - see front matter © 2014 British Association of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgeons. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2013.12.056>

Please cite this article in press as: Akita S, et al., Suitable therapy options for sub-clinical and early-stage lymphoedema patients, Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2013.12.056>

Secondary lymphoedema following lymph node dissection in patients with gynaecological cancer greatly affects their quality of life.<sup>1</sup> The importance of early diagnosis and therapy intervention for patients with lymphoedema has been reported.<sup>2–6</sup> In most cases, lymphatic function has been compromised before symptoms develop.<sup>4,6</sup> The concept of sub-clinical lymphoedema was proposed to represent patients with decreased lymphatic function but without clinical symptoms.<sup>2,4</sup>

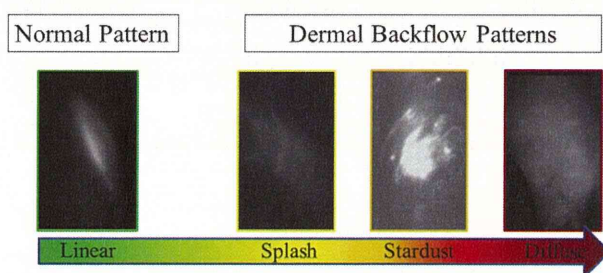
The best therapeutic approach for patients with sub-clinical lymphoedema and symptomatic early-stage lymphoedema has not been determined yet. Although the cornerstone of lymphoedema therapy is conservative, such as compression therapy, it is a lifelong burden for patients. The efficacy of compression therapy in preventing the progression of sub-clinical lymphoedema has not been proven.

When surgical therapy is planned for a patient with early-stage lymphoedema, the goal is to eliminate the need for continued compression therapy. There have been a few case reports in which supermicrosurgical therapy with lymphaticovenular anastomosis (LVA) allowed early-stage lymphoedema patients to discontinue compression therapy.<sup>4,5</sup> However, no prospective controlled study has investigated the efficacy of surgery for early-stage lower limb lymphoedema.

Indocyanine green (ICG) lymphography is reported to be a useful tool to evaluate lymphatic function.<sup>3,6–10</sup> ICG images are classified into either a normal linear pattern or three dermal backflow patterns (splash, stardust and diffuse) (Figure 1).<sup>6,9</sup> The order of severity of these patterns increases from splash to diffuse.

We previously reported a cohort of patients who underwent lymph node dissection for gynaecological cancer and found that patients with splash patterns did not always develop symptomatic lower extremity lymphoedema,<sup>6</sup> and that some of them improved to normal linear patterns without therapy. By contrast, most patients with stardust patterns developed symptomatic lymphoedema, and their lymphatic function never improved with conservative therapies. These observations led to the conclusion that splash patterns are indicative of reversible lymphatic disorder, and these patients should not be treated by surgical methods.

To establish a therapeutic approach for sub-clinical and early-stage lymphoedema, it is very important to



**Figure 1** Indocyanine green lymphography findings are categorized into 4 patterns. Dermal backflow patterns generally progress from splash to stardust to diffuse as the severity of the lymphatic disorder increases.

understand what splash patterns mean clinically. The present study primarily aimed to investigate whether patients with splash patterns tend to progress to symptomatic lymphoedema more often compared with other patients. In other words, we investigated whether patients with splash patterns have sub-clinical lymphoedema. We also assessed the effect of compression therapy on their prognoses.

Because the majority of the patients with stardust patterns have symptomatic lymphoedema, there seems to be no doubt that compression therapy is necessary for these patients.<sup>3,6</sup>

We investigated the efficacy of surgery for early-stage lower limb lymphoedema in patients who exhibited stardust patterns on ICG lymphography and were still considered clinical stage I as graded by the International Society of Lymphology (ISL) staging system.<sup>11</sup>

## Patients and methods

Among consecutive gynaecological cancer patients who underwent pelvic and/or para-aortic lymph node dissection at the Chiba University Hospital (Chiba, Japan) from August 2010 to July 2012, 192 lower limbs of 96 patients were included in the present cohort study. The trial protocol was approved by our institutional review board, and written informed consent was obtained from all subjects. Exclusion criteria included iodine allergy, pregnancy, recurrence after previous surgery or psychiatric disorders. Furthermore, we excluded patients who could not be followed up >12 months after surgery because they were unable to walk, had poor prognoses, underwent lymph node removal or decided to discontinue participation. Lymph node dissection procedures were standardised, and the retroperitoneum was left open at surgery to minimise the occurrence of lymphoedema.<sup>12</sup>

Lymphatic function was evaluated before lymphadenectomy after removal of the drainage tube 1–2 weeks, 1-month and 3 months after surgery, and every 3 months thereafter in all patients. Lymphatic function was assessed by ICG lymphography by injecting 0.3 ml subcutaneous ICG into the first web space of both lower limbs. One hour after injection, circumferential fluorescent images of lymphatic drainage channels were obtained using a Photodynamic Eye infrared camera system (Hamamatsu Photonics K.K., Hamamatsu, Japan).

The lymphoedematous volume of the limbs was calculated using the lower extremity lymphoedema (LEL) index, which was calculated from a 5-point circumference of the limb (superior edge of the patella, 10 cm above and below the patella, lateral malleolus and dorsum of the foot), and body mass index for quantitative assessment of lymphoedema severity.<sup>13</sup>

Before the patients became symptomatic and exhibited stardust pattern lymphoedema,<sup>3,6</sup> some showed splash patterns (splash pattern group), while others did not (the non-splash pattern group). To determine whether splash patterns were indicative of sub-clinical lymphoedema, incidence rates of stardust patterns were compared between these two groups.

When a patient developed splash patterns, she received guidance about self-therapy techniques, such as skin care,