

日本医療研究開発機構 医療機器開発推進研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 早期爪部メラノーマに対するソフトウェア単体診断補助プログラムの有効性を検証する臨床性能試験

(英語) A clinical study for verifying the effectiveness of a computer program to support the diagnosis of early nail melanoma

研究開発実施期間: 令和3年4月1日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 皆川 茜
(英語) Akane Minagawa

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立大学法人信州大学医学部医学科皮膚科学・助教
(英語) Shinshu University School of Medicine, Department of Dermatology, Assistant Professor

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文: 2 ページ以上

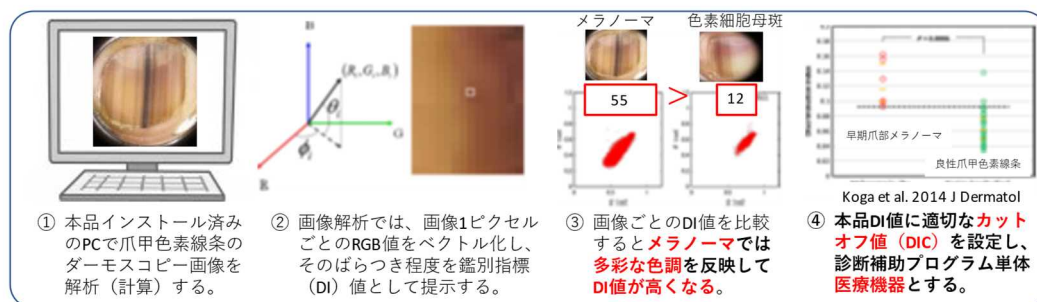
英文: 1 ページ程度

(1) 研究開発の背景

メラノーマ（悪性黒色腫）はほくろのがんとも呼ばれる、皮膚がんのひとつである。日本人メラノーマの約 10% が爪に生じるが、早期発見が難しく進行期には難治性で予後不良である。爪部メラノーマの初期症状は、爪甲内に生じる縦縞模様の色素沈着である爪甲色素線条であることがほとんどである。爪甲色素線条の段階で発見して切除することができれば、ほぼ 100% の 5 年生存率が得られる。しかし、爪甲色素線条は爪部メラノーマ以外の様々な原因によっても生じるため、皮膚科専門医であっても早期爪部メラノーマの可能性のある爪甲色素線条を適切に診断することは極めて困難である。日常診療ではダーモスコピー検査という拡大鏡検査が導入され、一定の有用性が示されている。しかし、ダーモスコピーによる早期爪部メラノーマの客観的診断基準が存在せず、その判断は各医師の主観的判断に委ねられているのが実情だ。さらに、爪部病変については人工知能による画像診断も成功していない。一般に、爪甲色素線条の確定診断は、爪母を含む爪甲の全切除生検による病理検査による。しかし、爪母の生検は爪甲の変形のみならず永久的な爪甲の欠損をもたらす侵襲性の高い検査であることから、医師患者ともに検査実施へのハードルが高い。以上より、医療現場では早期爪部メラノーマの客観的診断指標と、その指標を参考とした診療体系の構築が強く望まれている。

(2) 研究開発の目標・ねらい

本研究で開発をするソフトウェア（本品）は、非侵襲的に日常的診療で得られる爪甲色素線条のデジタルダーモスコピー画像における爪甲の色の多様性を解析して、1 変数の数値として提示する基本機能を有している。研究開発代表者および分担者らは、その数値は爪部メラノーマによる爪甲色素線条の場合にはそれ以外の原因による爪甲色素線条と比較して有意に高くなることを複数の臨床研究によって報告してきた (Koga H et al. 2011、2014)。



本品は、JPEG 形式で保存されているダーモスコピー検査画像に対して、その画像に映っている爪甲部に含まれる色調の多様性（乱雑性）を数学的に要約した客観的数値である鑑別指標（DI 値）として提示する。この DI 値が大きければ大きいほど、入力画像に映った病変が爪部メラノーマである確率が高い。

DI 値に対して適切なカットオフポイント DI_c を設定すれば、本品は対象病変を二分類することが可能である。 $DI \geq DI_c$ である病変を爪部メラノーマの可能性が高い病変、一方で $DI < DI_c$ である病変を爪部メラノーマの可能性が低い病変に対応させてその結果を提示すれば、本品は医師が爪部メラノーマの診療を行う際の補助として有用であると考えた。

本研究では、本品の臨床的有用性を検証するための臨床性能試験を実施し、医療機器承認申請のための資料とすることを目標にした。臨床性能試験の実施においては、PMDA と合意形成したプロトコルに則り、多施設から収集した爪甲色素線条のダーモスコピー画像を用いて、医師と DI_c 値における本品の識別性能を比較することにより、本品の臨床的有用性を検証することとした。

また市場導出に際しては、診断補助ソフトウェア単体医療機器としての品質をクリアすることが求められる。現在ソフトウェアの基本プログラムは完成しているが、各規制条件等に対応するための改変を順次行う。ユーザーインターフェースの改良については、本品のユーザーとして想定される医師などからのフィードバックにも対応を図る。

(3) 研究結果

本研究では以下の2課題を掲げ、研究者およびARO、CROが緊密に連携し研究を推進した。

課題1：臨床性能試験実施

研究1年目には、本品の臨床的位置づけを明確にしたうえで、臨床性能試験における各評価基準、達成すべき評価項目の程度などの詳細について逐次PMDAと協議を行った。統計的検討により試験デザインを確定した後、臨床性能試験のプロトコルを固定した。また、研究者およびARO、CROからなる臨床性能試験の実施態勢整備を完了した。プロトコルを倫理審査委員会へ申請し、承認を得た。

研究2年目には、臨床性能試験を開始した。国内にある複数の医療機関より、爪甲色素線条のダーモスコピー画像300枚以上を収集した。画像に付随する臨床情報等を整理し、画像セットとした。臨床性能試験のプロトコルに則って、テスト画像セットを作成した。

研究3年目には、テスト画像セットを用いた被験者試験を実施した。被験者である医師は、試験会場に参集の上、均一な環境下でテスト画像セットを読影した。各画像に対する各被験者の判定結果を収集した。本品の性能を測定に際しては、テスト画像セットの各画像のDI値を本品を用いて測定した。被験者試験の完了後には、試験結果をCROならびにAROと速やかに共有し、研究結果報告書作成、解析報告書レビュー、終了時監査などを協力して行った。研究機関終了時まで、本臨床性能試験の試験報告書を完成させ、臨床性能試験を終了した。

課題2：プログラムの品質安全性に関わる開発研究

研究1年目には、プログラムの操作、表示などの具体的項目について、主にリスク管理の視点からPMDAと検討を行い、その結果をもとにして必要に応じてプログラムの改良を行った。その後、臨床性能試験に使用するプログラムの仕様を決定した。

研究2年目には、臨床性能試験の中で行う被験者試験の実施を見据え、また本品のオンラインでの運用なども念頭に置きながら、実使用における問題点を明確化した。これらの問題点を踏まえ、さらに改良を行ったほうが良い要素の有無について検討を行った。また、本品のユーザーとして想定される医師などを対象としたアンケートの実施に向けて、アンケート項目の設定を行った。

研究3年目には、ユーザーアンケートを実施した。ユーザーアンケートの結果から、本プログラムの操作性（タッチペンの導入など）や動作性（解析時間の均一化）に対する要望が抽出された。また、本品の安全性を検証するため、入力画像に対する本プログラムが算出するDI値の堅牢性試験と、操作者による本プログラムが算出するDI値の堅牢性試験を実施した。その結果、明るすぎる画像（露出オーバーなど）ではDI値が高くなり、暗い画像（露出アンダー、光量不足など）ではDI値が低くなる傾向が見いだされた。一方で、操作者に対しては、本品は十分な堅牢性を有していると考えられた。

（4）まとめと今後の予定

本研究期間において、本品と医師被験者の性能を比較する臨床性能試験を実施し、医療機器申請に必要な文書（研究結果報告書作成、解析報告書レビュー、終了時監査など）を完成させた。その他に必要な承認申請資料についても検討し、医療機器承認申請の準備をすすめた。また、ユーザーアンケートならびに堅牢性試験の結果に基づいて、本品を医療機器とするために必要な課題を抽出し、随時改良を行った。本プログラムに対するユーザーの親和性や信頼性の向上には重要と思われる課題については引き続き検討を行い、本プログラムのブラッシュアップを継続する予定である。

本研究は、アカデミア発のプログラム単体診断補助医療機器開発を行うものであり、クリアすべきハードルは高いもの国内外臨床現場からの開発要望は高く、各研究開発項目について引き続きAMED担当部署、PMDA医療機器審査部担当者、厚労省担当者などと密接に連携しながら、今後も本品の開発を進めていく。

(1) Background of Research

Melanoma, a skin cancer from moles, includes nail melanoma in 10% of Japanese cases. Early detection is crucial for favorable outcomes, often presenting as nail bed pigmentation (nail matrix pigmentation). Prompt excision at this stage offers nearly 100% five-year survival. However, similar pigmentation from non-melanoma causes complicates diagnosis. Dermoscopy aids but lacks standardized criteria, relying on subjective judgment. AI for nail lesion imaging is unsuccessful. Definitive diagnosis via invasive biopsy risks nail damage. Objective tools and guidelines are sought for early nail melanoma diagnosis to enhance accuracy and patient care in medical practice.

(2) Objectives and Goals of Research and Development

The developed software ("the product") analyzes nail pigmentation diversity visible in digital dermoscopy images of nail pigmentation, crucial for non-invasive clinical examinations. Clinical studies by the research team, including Koga H et al. (2011, 2014), indicate higher Discrimination Index (DI) values in nail melanoma cases versus other causes. DI quantifies color heterogeneity in JPEG dermoscopy images, aiding in lesion classification: $DI \geq DI_c$ suggests high likelihood of melanoma, $DI < DI_c$ indicates low likelihood. This assists physicians in diagnosing nail melanoma accurately. Clinical trials, following PMDA protocols, validate its utility with collected dermoscopy images. The product aims for medical device approval, necessitating adjustments for regulatory compliance and user interface enhancements based on physician feedback for effective deployment in clinical settings.

(3) Research Results

In this study, we pursued two objectives with collaboration among researchers, ARO, and CRO. Objective 1 focused on Clinical Performance Trials, including defining clinical positioning, finalizing trial details with PMDA, obtaining ethics approval, and conducting trials. Over 300 dermoscopy images were collected, organized, and tested. Physicians assessed these images, and the product's performance was measured and analyzed. Objective 2 focused on program quality and safety, with risk management leading to program improvements. Issues identified were addressed through examinations and surveys, improving operability and performance. Robustness tests confirmed the program's reliability in calculating DI values under various conditions.

(4) Discussion and Conclusion

During this study, we conducted clinical trials to assess the product's performance alongside participating physicians and completed essential documents for medical device applications. We prepared research and analysis reports, underwent final audits, and reviewed necessary approval materials. User surveys and robustness tests guided us in identifying challenges for establishing the product as a medical device, prompting continuous improvements. Enhancing user affinity and program reliability remains pivotal, with ongoing enhancements planned. This research aims to develop a standalone diagnostic aid medical device originating from academia, facing significant hurdles. There's substantial demand for its development domestically and internationally, and we're committed to advancing it in collaboration with AMED, PMDA's Medical Device Evaluation Division, and Ministry of Health, Labour and Welfare officials.