

1. はじめに:

<この章の狙い>

このレポートのスコープ(扱うトピック, 適用対象の範囲)を示す.

コンピューターシミュレーションをその主要な機能実現に用いた医療機器(医療機器プログラムを含む)、又はコンピューターシミュレーションを医療機器の評価に用いる際の、シミュレーションの適用の仕方、又はその限界の基本的な考え方を扱う。

本レポートは、具体的な製造販売承認申請の要件等を示すものではない。又、コンピューターシミュレーションの使用が設計に限定される場合(CAE による最適化など)はスコープ外とする。

計算機的能力は向上し、ビッグデータ、データサイエンス、機械学習の発達に伴って、より正確に現象を予測する能力は高まりつつある。一方で、数値シミュレーションは単純化されたモデルに基づく予測であり、必ず限界がある。その限界をどのように説明し、理解した上で適切に臨床応用していくかについて、開発者と規制側双方の視点から議論する必要がある。

本レポートは、数値シミュレーションをその主要な機能実現に用いた医療機器(医療機器プログラムを含む)、又は数値シミュレーションを医療機器の評価に適用する際の、シミュレーションの適用の仕方、又はその限界の基本的な考え方の 2020 年時点での論点を紹介するものである。

本委員会では、2016 年に「整形外科インプラントの強度評価への数値解析使用に関する報告書」を公表している。同レポートは、整形外科用インプラントの強度解析に数値シミュレーションを適用する際に留意すべき点を取りまとめたものである。同レポートでは主として数種類の材料の材料力学と有限要素解析における数値計算的なポイントを列挙し、シミュレーションを強度評価に適用する際の留意点や限界を述べている。

本レポートでは、材料力学的シミュレーション以外のより多様な数値シミュレーションを扱う。またこれまで医療機器における数値シミュレーションで扱ってこなかった現象、病態を扱うことも含めた。一方、本レポートでは個別の医療機器の評価について網羅的な留意点や限界の議論は行わない。

数値シミュレーションは医療機器の製品実現において以下の 3 つの使われ方をしている。

0. 数値シミュレーションを医療機器の設計最適化に用いる。

1. 数値シミュレーションを医療機器の評価に用いるもの。数値計算を評価実験の一部とする。

例: 血液ポンプ内の血栓形成に関する in vitro, in vivo 実験に数値シミュレーションを組み合わせることにより、実験条件にて実用上の最悪条件などをカバーしていることを示す。

例: ステントの展開の仕方を実験的に全ての条件で試行できない。その際に臨床的に得られるデータをもとに数値的にシミュレーションすることで補う。

2. 数値シミュレーションをその医療機器の主要な機能とする。

例: HeartFlow(説明)

本レポートでは、このうち後二者を扱う。いずれの場合も、数値シミュレーションがどの程度、現実を再現できているかが評価の対象となる。

39

40 本レポートでは、数値計算技術の進展、他の技術分野における数値シミュレーションの活用の実態、特
41 に評価の考え方について紹介する。また近年では機械学習技術による「データに基づく予測」の技術が
42 注目されている。本レポートでは数値シミュレーションとデータに基づく技術との関係についても紹介する。

43

44 実物を用いる実験が困難もしくは実稼働と実質的に変わらない巨大科学の分野で数値シミュレーション
45 の活用が進んでおり、その評価と信頼性の確保に関するレポート類が公表されている。ASME(米国機
46 械工学会)では数値シミュレーションの V&V (verification & validation)に関するレポートを公表している。
47 国内でも日本原子力学会がシミュレーションの信頼性確保に関するガイドラインを公表している。

48 ただし、他の科学技術分野で実用化した計算科学の技術が、そのまま医療機器に応用可能とは限らな
49 いことにも留意すべきである。ASME の数値シミュレーションの範囲は、基本的に機械工学が現在扱
50 える物理的な法則(力学、電磁気学、熱力学、流体力学等)が扱える現象が中心となってきた。(乱流の
51 シミュレーションなど、実験式を含む場合もある)。

52 一方、医療機器では純粋に物理現象だけでその挙動が完結するケースはまれか、全く存在しない。多
53 くが生命現象のモデル化を必要とする。生命現象の数値シミュレーションは、物理現象のそれと比較す
54 ると未だ発展途上である。生命現象のシミュレーションでは確立した法則によらない、または定式化され
55 た関係が確立されていない状況を扱う場合も多い。その場合、実験式、または経験に基づいた
56 (empirical)モデル、または統計的なモデル、さらには機械学習によって得られたモデルとの組み合わせ
57 が用いられることもある。現象理解とモデリングに基づく数値シミュレーションと、データに基づく機械学
58 習によるシミュレーションは、一見全く反対のアプローチに見えるが、これらを組み合わせる方法が進展
59 すると予測される。

60

61 本レポートでは、医療機器の製品実現において今後予想される数値シミュレーションの活用の方向性、
62 その課題についても提言を試みる。

63

64 既出のレポートでは、「数値解析では不具合の原因のうち、インプラントの特性ならびに生体の変化を対
65 象にすることが考えられる。しかし、後者は生物学的な反応から、患者の性格や生活環境を含めた事象
66 の解析が必要となり、学問的にも未成熟な領域が少なくない。したがって、本報告書では、非臨床評価
67 に関する応用、すなわち前者のインプラント特性のみを取り扱う」としている。計算科学的には、生物学
68 的なファクターその他の相違が数値シミュレーションにどのように影響するか(あるいは、影響しないか)
69 を明らかにすることで、数値シミュレーションの適用の妥当性を論じることができる。これができれば、適
70 用範囲の拡大に当たって計算科学的な根拠をより科学的に適用することができるようになるだろう。

71

72 例えば内外挿を行う際に領域内に特異点がないことなどをもとに、実験データを参考にする数値シミュ
73 レーションにより、実験条件数を少なくすることが可能かといった問題に対して、議論を行った。物理学的
74 に確立されたモデルによるシミュレーションでは、測定された限定的なデータから、通常は測定できない
75 条件の挙動を推定することも可能となっている。例えば、荷重変位から内部の応力状態や応力の集中
76 箇所を推定することは普通に行われている。更に、心臓の電気生理学的な測定データから、より診断上

77 重要なスパイラルリエントリなど局所的かつ特殊な動的な挙動に付いての知見を得ること、動脈瘤の形
78 状から破裂のリスクを推定する、などが研究されている。

79

80 ただし、研究初期の数値シミュレーションを商品たる医療機器とする場合、または医療機器の評価方法
81 とする場合に、どのように考えていくことで受け入れられるかといった課題がある。計算科学と医学・生
82 理学の立場から見た生体シミュレーションの妥当性と、臨床に立脚したレギュラトリーサイエンスとしての
83 シミュレーションの妥当性の間にはある種の discrepancy がある。

84

85 物理的法則が確立している場合であっても、境界条件、初期条件等の計算の根拠とするパラメータの
86 不均一分布、実験的な同定の困難、実際の系が有する高次の非線形性やモデルが破綻する特異点の
87 存在など、経験的な方法を交えてシミュレーションの前提条件が現実にとどの程度対応しているかを考え
88 る必要がある。

89 実験式、empirical モデル、または統計的なモデル、さらには機械学習によって得られたモデルとの組み
90 合わせによる場合は、そのようなモデル、方法論そのものの妥当性から評価の対象となる。

91 本レポートでは、リアルデータエビデンスとの組み合わせ、モデル実験系を組み合わせで評価する場合
92 の技術的課題にも言及する。

93

94 また、これらの限界、又は不可避的な不確かさがある上で上市される以上、数値シミュレーションの専門
95 家ではない医療関係者、ユーザーとのユーザーコミュニケーションも重要となっている。本レポートでは、
96 ユーザーコミュニケーションにあたって考えるべき点についても言及している。

97

98 我々は数値シミュレーションの妥当性を評価する万能の回答を持ち合わせていない。ケーススタディを
99 交えて論点の提出とその整理、若干の具体例について考察した。

100 個々の製品については、その製品の意図する使用者、利用される局面(スクリーニング、確定診断等)
101 によって数値シミュレーションに期待される性能・精度が異なる。本レポートは、製造販売承認申請の要
102 件等を示すものではない。問題の物理学的・数学的な構造、使用することができる実験パラメータの数と
103 その信頼性、数値解析手法の特性、統計的モデル又は機械学習によるモデルとの組み合わせの場合
104 は評価用のデータの持っている特性などに鑑みて、適用範囲を設定する考え方が求められるであろう。

105

106 本レポートの想定読者

107 本レポートは、上記の医療機器を研究開発、製造販売を行う企業、大学等の開発者、またこれらの医療
108 機器の審査・認証を行うもの、また研究推進担当者もしくは倫理審査委員会のメンバー等を主な読者と
109 して想定している。本レポートを読むことで、数値シミュレーションの医療機器開発への応用に関する現
110 在の動向、課題、今後登場すると見込まれる関連技術、当該技術を応用する上で留意すべき点につい
111 て知ることができる。

112

113 Memo:「数値シミュレーション」「コンピュータシミュレーション」「数値計算」「数値解析」等、似て非なるこ
114 とばが混在しがちなので、レポート内でどの意味に使うかを整理する必要があるかもしれない。ここは

115 「数値シミュレーション」「計算科学」「数値計算」を使い分けた。