

第4回コンピューターシミュレーション専門部会

日時 令和2年8月18日(火)

15:00～

場所 ウェブ会議

<開会>

○鎮西部会長 皆様、お忙しい中、ありがとうございます。今日で第4回目のコンピューターシミュレーション専門部会になります。まず、今日のゴールとしては、今、御提出いただいているものをざっと眺めた上で、各先生方の執筆部分について、簡単なキーワードレベルでよいので大体どんなことを並べていくのかといったようなことについて、確認の上で、後はもう一度、これからのスケジュールに関して確認を取りたいと考えています。

では、まず事務局から資料確認等についてお願いできますか。

<委員出席状況報告及び配付資料確認等>

○事務局（瀧岡先端技術評価業務調整役） 最初に委員の出席状況を御報告します。今回より東京大学大学院工学系研究科機械工学専攻の光石衛先生に委員として御参加いただきます。当専門部会では13名の委員のうち、現在10名の委員の方々にWeb上で出席いただいています。庄島先生と光石先生、それから大島先生に関しては遅れているという状況だと思います。

次に配付資料の確認をさせていただきます。既にメールで送付させていただいていますが、議事次第・資料目録、資料取扱区分表、資料1、資料2です。資料に不足がありましたら、事務局までお申し付けください。

次に資料取扱区分表を御覧ください。資料は内容に応じまして、取扱いとして「厳重管理」、「取扱注意」、「その他」に分類し、それに応じた対応を取ることとしています。資料2については「取扱注意」のため厳重に保管し、コピー等の複製、第三者への開示は御遠慮くださるようお願いいたします。それ以外は、「その他」に該当し、委員各自で適切に保管、管理、廃棄をお願いいたします。

今回もWeb会議ですが、通信状況によってはビデオ送信の停止をお願いする可能性があります。その際には御協力をお願いいたします。また、ハウリングを防ぐためにマイクに関しては、発言をしないときにはミュートの状態にさせていただいて、発言する際に有効としてください。発言が終わりましたら、再度ミュートに戻していただきますようお願いいたします。

また、今回はWeb録音から文字を起こして議事録を作成します。速記業者の録音ではないため、議事録確認の際に先生方の御協力を頂く部分もあるかと存じます。この点、先におわびいたします。

よろしくお願いいたします。事務局からは以上です。

<コンピューターシミュレーション報告書の記載例について>

○鎮西部会長 ありがとうございました。では、本題に入らせていただきます。まず、今日の進め方ですが、議事次第の1と2がメインなのですが、資料1をここで表示していただけますか。この資料1は、目次を担当の先生方に分解しています。「臨床での使われ方」の項目ですが、そのすぐ上にある4.②(オ)の各臨床科ごとに先生方に書いていただく部分と、結構かぶるところもあるということで、当面この部分はなしということで進めていきたいと思っています。ただ、最終的にコンピューターシミュレーションが臨床でどこで、どういう形式で使われてといった類別化に関してはどこかしらで扱っていくことになろうかと思しますので、先生方からいただいた文章の中で、例えば臨床での使われ方に関する部分等に関して、集めてきてもう一度この部分に当てるかどうかということ、現行の状況を見て考えていきたいと思っています。よろしいでしょうか。こういう編集方針でやるということで、佐久間先生、事務局の方と、2回ぐらい少人数で話し合っ、そういうことにしたと理解していますが、これでよろしいですか。

○佐久間副部長 佐久間です。そのとおりです。

○鎮西部会長 はい。それでは進めていきたいと思っていますのは、まず何人かの先生方にパイロット的に執筆いただいたものが集まっています。それが資料2です。これをまず執筆の先生方にどういう観点で書いたのかということで、説明していただこうと思いますが、最初は私です。

①の「用語の解説」は、実は今まで目次の中では明確にどこに入るかについては決まっていなかった部分なのですが。いや、用語の解説という所があったのですね。では、資料2の1ページ目以降をお願いします。どんな用語を使うかですが、この専門部会のタイトルになっているコンピューターシミュレーションという言葉、これは恐らく必要であろうと。この前の概念としてシミュレーションは、これは、主に日本原子力学会が発行した学会規格の中に使われている経緯を引用しています。その上で必要があるかどうかについて、先生方に後々に御意見いただきたいのは、例えば数値シミュレーションや数値計算、数値解析、計算科学といった言葉、似ているようですが少しずつ違う。

それから、もう1つがモデルという言葉とモデリングという言

葉は、実は微妙に違います。その応用としての数学モデル、あるいは数理モデル、コンピューターモデル、英語では computational model と言います。この computational と computer の違いをどうするか、結構、言葉の問題になってきます。後は数値モデルや計算モデルといった言葉が使われていることもあろうかと思えます。多分、私の個人の考えで言うと、それらが明確に区別できるのであればともかく、例えばモデルという言葉だけでここに数学モデル、コンピューターモデル、数値モデル、計算モデル、あるいは数理モデルと 5 つぐらい出てきているので、こんなには恐らくいらないだろうと思えます。ほかに説明する必要がある、あるいは説明しておくところとして、例えばシステム、境界条件、初期条件、信頼性、不確かさ、ベリフィケーション、バリデーション、V&V、内挿・外挿といったところがあると考えています。

ディスカッションと言いますか、FDA の単語を見ていると、彼らは computational modelling and simulation という CM&S という言葉を一貫して使っています。我々もこれに倣うべきかどうか。

もう 1 つは先ほども言いましたが、computational の訳としてコンピューターでよいのかどうか、何かよい言葉があればと思っています。そのほか、どういう言葉を入れるかについては、原稿が全部集まった段階で繰り返し使われている言葉、あるいは紛らわしい言葉で先生方の中でデビエーションが生じた場合に、どれかに統一するといったことを考えたいと思います。この資料に関しては以上です。

大体、2 分から 3 分の長さで御説明いただければと思います。1 人、2 分で説明して行ってディスカッションをしていくと大体 4 時半ぐらいにあっという間に終わってしまうと思います。よろしくをお願いします。

大体こういうタームでよいですか。例えばこういう分野も必要であるといったことなど。例えば芦原先生が御提案になった妥当性のいろいろなレベル分けに関してはいかがでしょうか。

○芦原委員 概してそれを妥当性というべきかどうか分からないですが。

○鎮西部会長 では、全体に使われるようであれば必要になる。

○芦原委員 その部分だけで使うということで、そこだけで定義して説明をしようかなと思っています。根本的なこの用語に関しては、また後でディスカッションということでよいのですよね。例えばコンピューターにしても、「タ」の後ろに「ー」を付けるかどうかなど、そういう感じなのですが。

- 鎮西部会長 はい、そこでコンベンションのこともあろうかと思えます。平仄をそろえる部分などについても、後で見たいと思います。今はまだその辺りはあまり気にせずに、会議を進めていきたいと思えます。
- 高木委員 高木です。日本語訳はちょっと難しいのですが、業界だと computer science と computational science は明確に違うことになっています。computer science は日本語に訳すと計算機科学で、computational science は計算科学です。計算機科学というのは、スーパーコンピューター京を作るといった、計算機を作るほうです。
- 鎮西部会長 どちらかと言うとハードのような。
- 高木委員 そうですね、計算機を作るほうで、計算科学というもつとソフトウェア開発といったところの部分です。要するに計算機を使って計算機科学ではなく、モデリングやシミュレーションをやるのが、計算科学の売りになります。それで、日本語の訳はそこに対してどう使うかというのは、また別の議論だと思えますが、計算をやってきた専門の中では computer science と computational science は明確に違いますので。それだけです。
- 鎮西部会長 ありがとうございます。ですから、一律に計算で置き換えてしまうと何となく引っ掛かるのは感じるのです。
- 2章は全体に事実の説明を中心に述べている感じになるので、割と淡々とした感じになろうかと思えます。
- では、続きまして全体の構成で言いますと2の②、どうしましょう。実は先ほど高木先生のファイルを頂いているのですが、これはV&Vですからもう少し後のほうのものですか。
- 事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） 高木先生からいただいたものは、まだ共有をしていないので今日の資料にはなっていません。
- 高木委員 私もきちんと把握していなくて、この間、佐久間先生と話したときに私のほうでV&Vの基礎みたいなこととあっていて、今回慌てて書いたもので、以前書いたものを修正して今日の午前中にお送りしたので、今日でなくても構いません。
- 鎮西部会長 ありがとうございます。では、この見えている資料のとおりでいきます。
- 事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） すみません、事務局です。佐久間先生から、言葉の定義の関係でベリフィケーションについて御意見を伺うことになっていたと思えます。お願いできればと思えます。
- 佐久間副部長 高木先生が出されているベリフィケーションとこれで、実は

審査部と少し議論をしていて、実は医療機器の開発と実用化におけるベリフィケーションという言葉と、バリデーションでの使われ方が同じ言葉でもちょっと違う意味に使われていることがあるので、これはどっちが正しいということではなく、読む人たちが医療業界の人だとすると、ちょっと誤解するかもしれないという御指摘を頂きました。これは実際に後で申しますが、かなり古い文書ですが、1997年、Global Harmonization Task Force (GHTF) というところで医療機器の規制などに対して協調性を取るということで文書を出していて、医療機器のものとして、いわゆるユーザーニーズがあって、ベネフィットがあって、デザインプロセスがあって、デザインアウトがあって、それを設計検証するということについてベリフィケーションという言葉を使っています。ここには医療機器の機能を作るための設計ですから、そういう意味があってベリフィケーション、V&Vといったときに、今回使われているのは多分、高木先生が書かれているベリフィケーションという言葉は、数値計算の中でのことだと思います。そのことが分かるように書いておく必要があるのかなということです。

それでバリデーションは、メディカルデバイスが入ったときにこれが実際に医療機器として、求められた機能を出しているかどうかを確認するということです。これは頂いた資料を出しますが、よろしいですか。これはよく使われることらしくて、いわゆる医療機器の品質マネジメントシステムのところで、開発の概念像を考えていくと結局先ほどのものを日本語にしたものと見ていただければよいのですが、リスク分析をやって、設計もやってアウトプットを作っているところに、ここにベリフィケーションという言葉がある。これを読む人たちが、ベリフィケーションといったときにこっちを連想してしまう可能性があるということ、ちょっと頭の中に入れておいたほうがよいということで、これは後でエディトリアルな所だと思うのですが、また一方でこの後、山田先生の所でもう一度確認になると思いますが、V&Vといったときに医療機器で考えているときは、医療機器の機能まで考えて何かやっているという話があります。これを実際の性能試験や臨床試験をやって、そういうことをきちんとしてこれで見れるということをやるということがバリデーションだということです。ちょっとこの件だけ、言葉の意味が違う意味があるということを入れて、多分、先生方一人一人、もしかするとバリデーションとベリフィケーションを、その分野固有のことと話しているかもしれ

ないが、こういうことがあるということをご指摘させていただきました。審査部の方、御懸念点としてはこれでよかったですか。

実はバリデーションだけと言っているのですが、ベリフィケーションの中に、結局、医療機器の評価といったことも入ってきているので、一応その辺りも書付をちょっと考えておいたほうがよいのではないかと思います。以上です。

○高木委員 佐久間先生、ありがとうございます。少しだけ質問してよろしいですか。ここで言っている意味のベリフィケーション、バリデーションは医療機器のベリフィケーションでしょうか。

○佐久間副部長 そうです。

○高木委員 シミュレーションとして、直接関係ある必要はないわけですか。

○佐久間副部長 そうです。ですから、多分、言葉を使うときに何のベリフィケーション、何のバリデーションということを書いておく必要があるということだと思います。どちらが正しいということはないです。

○高木委員 シミュレーションの結果のベリフィケーション、バリデーションの話と、機器開発のベリフィケーション、バリデーションは全然定義が違うということになるのですか。

○佐久間副部長 そうです。そういうことをちょっと確認しておくことだと思います。

○山田委員 山田です。ベリフィケーションとバリデーションは、最初はソフトウェア開発の分野で提唱された考え方なので、今の佐久間先生が言われたのは、ソフトウェア開発のときに使われているベリフィケーションとバリデーションと大体同じ意味合いになっているような気がします。それを数値解析の分野に持ってきて、もう1回、言葉を再定義した部分があるので、そういう意味で聞く側にはソフトウェア関係の人たちがいると思うのです。その辺でちょっとどこかに注意をしてくださいということを書いておくしかない。普通にベリフィケーション、バリデーションという言葉、ソフトウェア開発の人たちは使っているので、その定義のし直ししかないような気がします。ここに気を付けるというよりは書いておいて、ここではこういった使い方をしていますというようなことしかないのかなと思います。以上です。

○鎮西部会長 ありがとうございます。例えば、何のベリフィケーションなのか、何のバリデーションかということをも明記しないと、往々にして誤解の元になりますということ。定義のところで、注釈として書いておくなど、そういった感じでしょうか。

では、引き続きまして 2 の③「シミュレーションの医療機器応用の実例」として菅野先生に文章を頂いています。菅野先生、かなり長い文書になってしまっていると思いますが、要点を御説明いただきたいのですが、お願いします。

○菅野委員

了解しました。資料 2 に挙げられている行数を言いながら、どこで何を書いているかという説明をさせてください。

これまでの数値計算と医療機器で、医療機器の評価に使用した例として、人工関節や骨折治療用のインプラント開発におけるシミュレーション応用の実例を挙げて説明しています。最初は 122 行目からですが、背景がどうしても長い文章になってしまって申し訳ないのですが、読まれる方のために分かりやすく歴史的に人工股関節が人工関節で一番古くて、その大腿骨に取り付ける部品の人工骨頭ステムが、最初の頃、折損していたということから、ステムの部分の疲労強度を担保するために ISO スタANDARDと言いますか、疲労試験基準が作られました。133 行目辺りから、その変遷を紹介しています。

こういう疲労試験をすることというのは非常に大変なので、インプラント開発は機械的安全性が大事なのですが、それを踏まえながら 158 行目辺りから、人工股関節のデザイン改良などでどのように数値計算シミュレーションが使われているかということを紹介しています。2つの種類を紹介していきまして、CAD モデルの関節を動かしたときの動作解析で衝突検証をすることで、どこまで動かせられる関節のデザインになっているかということに使用されています。そういうデザインを変更していったときに、当然のことながら機械的強度が変化していきますので、ISO 基準と同じ疲労試験荷重条件で FEA で応力解析しているところの流れを説明しています。コンピューターシミュレーションによって、改良、開発段階で試作品を 1 回ごとに作って、実機試験でデータを取るということを繰り返すと、非常に時間とコストが掛かってしまうので、逆に数値シミュレーションが効率的にそういった無駄な実機テストを回避できるという利点があります。

人工関節の機械的安全性のデータとして、FEA のような数値計算のみで十分かということについては、慎重に検討される課題なのですが、FEA 解析によって必要な実機疲労試験を減らせる可能性について記載しています。ただし、当然、行政側の承認事項なので判断は行政機関が行うことなので、187 行目に「考え方は、安全性審査を行う行政機関でも受け入れられやすい」や、190 行目の

「実機による耐久疲労試験を完全に省略できる可能性がある」など、できるだけ言い切らないような形の表現にしています。事前に、鎮西先生、佐久間先生とも、当然、PMDAさんがどう思われるかという部分もあるので、できるだけ表現を断定的でない形にしています。実機疲労試験の省略のためには、私もちょっと分からないのですが、妥当性というのか、信頼性というのか、それを証明する必要があるのですが、あえて妥当性と信頼性と言ったのは妥当性と言ってバリデーションになってしまってもどうかと思うので、どちらかと言うと信頼性にしておいたほうがよいかなと思いつつ記載しています。

192行目からは、信頼性の検証方法です。議論を記載していて、あくまでもFEAというのは、現実のデザインと物性値を想定したモデルに荷重を負荷して応力を見るもので、例えば人工関節が破壊するというのを再現する試験ではないということを説明しています。だからこそ、このFEAの信頼性とは荷重してひずみとかを測ってみたときにコンピューターの計算と実測値がマッチしているということが、信頼性の証拠であって、実際に壊れる部分と応力集中が一致しているなど、そういう破壊を再現するというものではないという考え方を紹介しています。

210行目以降ですが、今までの前半は既存のインプラント材料である金属、ポリマー、セラミックに関して、臨床使用した歴史も長く、体内での動向が分かっているものなのですが、まだ臨床データの少ない最近出てきているような炭素繊維強化複合材でインプラントを開発する場合に、どう数値計算が応用できるかということを紹介しています。ちょっと長くなりましたが、このような感じなのでいかがでしょうか。

○鎮西部会長

菅野先生、ありがとうございます。2.と3.とで、計算が入ってきている理由が少し違うというところです。こういう動機で計算しているということです。取りあえずサンプルということで、ここまで書いていただいたのですが、実は事務局からもしかするとあまり長めの文章ばかりになると、ページ数が80ページや100ページになってしまうと大変かもしれないとコメントを頂いているところです。ちょっとその辺りは、一番最後のほうで調整したいと思います。

○芦原委員

実は菅野先生に御説明いただいた中で、信頼性という言葉が出てきたのですが、この信頼性と妥当性の違いは菅野先生の中でどのように区別されているのかを少しコメント頂けたら助かります。

- 菅野委員 御質問、ありがとうございます。妥当性については、個々の委員会でも結構、定義などがいろいろある中で、私は逆にちょっと難しそうだったので、あえてたたき台ということだったので、両方を並べて書いてしまいました。どちらかという、FEAの使い方、このインプラントの安全性強度を見る場合は、FEAの信頼性のほうが無難かなとは考えています。当然、応力、ひずみだけから、ではどうやって機械的材料の安全強度を計算するマージンを取ってというようなところは、妥当性にも入るのだろうとは思いますが、ここでまず信頼性があれば、ここまで使えるというような、最後、それが妥当かどうかについてはちょっと自信を持って書けないと思っています。すみません、皆さんに御意見いただければと思っています。
- 芦原委員 信頼性という言葉は例えば創薬の分野や医学の分野では、安全性という言葉に置き換えられたりするのかなと思ったのですが、そういう意味に近いという認識でよろしいでしょうか。
- 菅野委員 やはり計算の信頼性ですので、要は計算した数値が実測値とマッチしているかなのです。安全性ではないように思います。
- 芦原委員 妥当性の所で、私が前回、講演させていただいたときに物理的妥当性といったものに、ちょっと近いようなところがあるのかなと思って拝聴しておりました。ありがとうございます。
- 菅野委員 そのとおりののですが、ちょっとその手前かなという感じです。言葉の使い方でベリフィケーションに近いものがあるかもしれないと悩んでいます。
- 芦原委員 また鎮西先生の言葉の定義の所で、その辺のことをまとめていただけたらと思います。
- 鎮西部会長 はい、今日まだ大島先生がお見えになっていませんが、この後で大島先生から「不確かさ」という原稿を頂いています。FEAの数値計算として適切かということと、後は全体として、境界条件や物性値なども含めての新たな指定した物性値と境界条件とそれによいのですかという話で、全部込み込みの話でFEAの妥当性とほぼ同じものになってしまうような気がするのですが、厳密には少し違う。
- 菅野委員 菅野ですが、繰り返しになってしまいますが、そういう物性値などいろいろな条件を入れて、計算した結果が実測値のひずみと合っていると、その材料であれば疲労強度が予測できることが妥当ですよと、何か2段階クッションの気持ちなのです。当然のことながら、材料が変われば、金属材料から複合材に変わればちよ

っと使い方が変わってきたりもすると思いますので、この辺りはちょっと明確に分けておいたほうがよいかと思っています。

○鎮西部会長 ありがとうございます。続きまして、次は2の④「海外事例の紹介」で山田先生にASME、V&Vを紹介していただきましたので、この部分について山田先生に2分から4分で、どういうつもりで書いたというところを御説明いただければと思います。

○山田委員 山田です。分かりました。全体がまだ見えていないので、どういう書き方をすればよいのか試行錯誤で書いていますが、まずASMEの中でV&Vがどう位置付けられているかということからスタートして、その中でV&V40が歴史的というかちょっと年代ぐらいますが、こう設置されて、その中でどういう議論をしたかという話につなぐというストーリーです。その後には実はV&V40は、V&V10の上に載せているという位置付けにあるので、V&V10をどのくらい説明すればよいのかが、それが高木先生の説明でベリフィケーションとバリデーションについてどこまで解説されるかが見えていないので、そこは考えなくてはと思いつつ第2パラグラフの所の話があります。

第3パラグラフ以降は、V&V40がいつできて何を狙っているのか、その中で何がV&V40-2019というドキュメントとして、結局、何が説明されたかというところを後半半分ぐらいで説明させていただきました。特にV&V40の中で、ドキュメントを見ても感じるのは、V&V10の上位というか、全体のシミュレーションをどのようにクレディビリティを確保するかということ、リスク評価などを入れながら、どうエビデンスを集めていって示していくかという書き方をしているので、そういうような流れとして、根拠をどのように集めるかというところで、図1のような話をして、その後にはリスク評価の話がNASAのスタンダードが出ているリスク評価と同じような考え方ということで、図2を入れさせていただき、リスクをこう考えるということを説明させていただきました。

最後に、今まで私がいまいち理解できていなかったのですが、もう1つのV&V40に新しく取り入れたのがSandia National LaboratoriesがPCMMというPredictive Capability Maturity Model、要はそれぞれ使われているモデルの成熟度を考えながら全体のシミュレーションと、物理現象の対応関係をきちんと説明していくということがあるので、そこは一言だけに近いのですが説明して、後で例題が載っていますと書きました。

私を書いていて、この分野はそれほど詳しくないというか、皆

さんのようにずっとこの分野にいるわけではないので、よく分かっていないのがクレディビリティという用語が基本的にこのV&V40では使われています。明確にリライアビリティという言葉とは違うものだとして使われている辺りを皆さんがどう考えられていて、ここではどう説明すればよいのかという辺りが書いていてどうしようかとすごく悩んでいて、まだ何も結論は出ていないのですが、そういうことと、まだV&V40を普通の基準を説明しましたという一般的な説明の仕方にしかなくていけないので、どの程度これを今回のレポートの報告書の中に特化したもうちょっと詳しくしなくてはいけない部分のところを、御議論いただいてというところを書いていて思いました。以上です。

○鎮西部会長 山田先生、ありがとうございます。クレディビリティとリライアビリティは、それぞれV&V40の中では定義語としてどこかに載っていますか。

○山田委員 クレディビリティは書いてあるのですが、リライアビリティはあまり使われていない。

○鎮西部会長 あまり使わない。そうかもしれないですね。

○山田委員 それはモデルが、演繹的にきちんと導かれたものでないものをいっぱい持ってこないと、結局、計算できないというところもあるので、そういう意味でもクレディビリティと言わざるを得ないのだと私は認識しているのですが。

○鎮西部会長 ありがとうございます。書きぶりの話になってくると、例えばV&Vの話がこの後にどれぐらい繰り返し関係の概念が出てくるかによって、違ってくると思います。この後、私の書いたFDAとEUのケースで説明するのですが、ものすごく浅いことしか書いていません。主な理由としては恐らく、何が行われているかについて調べれば分かることについて、ここにありますと言っておけば後は用が足りるだろうという感じです。一方、特にV&V40と関係してくる部分に関しては、このレポートの中に繰り返しその概念が出てくることになると思うので、そういった部分についてはある程度詳しい情報があると良いと思います。ですので今日、ざあっと見ていった上でどれくらい反復的にそういうことが出てくるかという形で見えていくのがよいと思います。

○山田委員 分かりました。ありがとうございます。

○菅野委員 菅野ですが、1つ聞いてもよろしいですか。先ほどの中で、信憑性はクレディビリティなのですが、鎮西先生も定義用語の1つに信頼性、シミュレーションを括弧して挙げられていたのですが、

結局、この信憑性と信頼性は具体的にはどう違うと説明されるのですか。

○鎮西部会長　信頼性という言葉は、私が繰り返し引用した日本原子力学会の標準の中に載っています。タイトルがそもそも信頼性に関するものとなっていて、それを見るとある程度の説明が、シミュレーションの信頼性という言葉に関して載っています。シミュレーションによる計算結果が予測性能に関する諸事の利用目的に則した判断基準の範囲内にあること。やや違和感を感じたものは私は引用しません。後ろのほうにかなり細くなぜその言葉になったのか解説が載っていますので、その解説まで読まないとなぜこういう定義になったのかということが、きちんとフォローできないように思います。

○芦原委員　先ほどから出ている信憑性がクレディビリティということですか。もしそうだとすると、クレディビリティが信憑性で、信頼性がリライアビリティということになるかと思うのですが、世間一般のクレディビリティとリライアビリティの用語の使われ方の違いは、その機械がより動かない真実に近いところを出せるというのがクレディビリティで、その機械に任せておいて大丈夫だよというのがリライアビリティだと。要するに信頼性というのは、必ずしも真実に近くなくてもよいということ。ですから、今回の場合も機械やモデルがきちんと安定して動いて、任せておいてエラーが出ないものだから大丈夫というのが信頼性で、その機械やモデルがより真実に近いデータを出してくれるというのが信憑性、クレディビリティだという理解で私は言っていたのですが、今回、その辺の言葉の定義を最初にしておいたほうがよいと思いました。

○鎮西部会長　そうですね、その辺りは今日中に結論は出るかどうか分からないのですが、注意してもう一度メールベースなどで議論をしてみたほうがよいかもしれません。

○菅野委員　先ほどの芦原先生のお話で、何となくすっきりしました。FEAの場合は、計算して絶対値は必ずしも1対1対応していなくても、傾向が例えば相関して45度直線関係にデータと計算結果が並んでいたら、これはOKとするので、やはりそこでは信憑性ではなく計算の信頼性。絶対値は微妙に一致していないけれども、傾向は一致しているということで十分使えるという流れがあると思いました。

○山田委員　山田です。私の認識は、どこまで客観性を持ったエビデンスがあるかのレベルが、ある程度低いものが混ざってしまうとクレデ

イビリティと言わざるを得ない。完全に客観的なエビデンスに基づいてやっているということは、リライアビリティという用語の使い分けなのかとずっと認識していたのですが、我々エンジニアリングとしてはそう理解するのが一番分かりやすかったのですが。V&V40の所で議論されたのは、例えばあるモデルを使うときにどのくらいそれがコンセンサスが得られたモデルになっているか、それそのものが完全にパーフェクトに演繹的に導かれるものでは絶対はないので、どれくらいコンセンサスはその分野の中で得られているかというレベルをある程度明示するような形で、このクレディビリティの評価指標にしようという議論は、最終的な V&V40にはそのような雰囲気はちょっとなくなっていますが、そういう話もあったので私はそのように認識していたのですが。

○鎮西部会長 なるほど。このクレディビリティと信頼性で、どう使い分けるかということできちんと説明を入れたほうがよいかもしれませんね。

○芦原委員 私の場合は、先ほどおっしゃったようなこととは違ってレベルの問題ではなく、リライアビリティとクレディビリティは明らかにベクトルの違う方向の指標だと思っていました。ですから要するにこの報告書の中での言葉の定義を決めていただけたら、それに沿って考えるということによいのではないのでしょうか。

○鎮西部会長 ありがとうございます。私も今、複数の話を聞いて、どれにしようかと方針として示せないのですが、これは宿題にしてよいですか。ありがとうございました。

この続きということで、私の文章は2の④の続きになります。FDA等が何をしているかという文章です。これはすごく簡単です。まず、FDAに関してはガイダンス文書として、私が知っているのは1つだけなので、これを載せています。これでもしこれ以外があったら、それも追加します。最初2013年に出て、16年に正式ガイダンスとなっていますが、この中で書かれていることは割とコンサバティブです。物理的な流体力学、連続体力学、電磁気学、光学、超音波、熱力学モデルについて、それを使ったときに例えば添付資料等でどういう点について留意して記載すべきといったようなことが書かれています。実はあまり面白くないです。

2番目に、CM&Sのレギュラトリーサイエンスへの応用の推進、445行目ですが、この辺りからFDAは攻め出しているという感じがします。Tina Morrison先生の独壇場なのですが、FDAが考えるCM&Sの用途を10通り、453行目から465行目まで列挙しています。その

上で、具体的にどういう事例があったということを参考文献[1]で、概略的に紹介してます。後は、FDAの中でコンサルテーション4,500件の内、シミュレーションに使われていたものが全体のどれくらいあったのかということについて、この中で言及がなされています。彼女は、最近いろいろなものを書いているので、全部を紹介していくわけにはいかないので、例えば[2]の文献は流体力学関係のシミュレーションだったと思います。ですからハートフロー（FFRCT）などそういったものを踏まえての文書になっています。

後、欧州については469行目から書きました。欧州については、472行目から記載のとおり現在はVirtual Physiological Human（VPH）Instituteという名前の仮想のInstituteをやっていて、その中で150ぐらい個別の小さいプロジェクトを抱えているという状況です。ですから、非常に多くの方が参加しています。2014年に彼らがVPHを始める前身のプロジェクトAvicennaがありました。この中でロードマップとしてどういうことをやっていくべきであるかということを書いています。要するに、そのロードマップを書いたのはやることはあるから、EUに予算を出してくださいというための文書だったわけです。現在、彼らの活動としては主にこういう治験を基にして、コンサルテーションの実施です。それで企業からお金を頂く、そうやって集まってきた新しい取組等について、また彼らの情報として集積していくということをやっています。そういった紹介文書です。ですから、ここはほぼこういう活動がありますという文章です。この部分は多分、事実誤認などそういうことが出てくるかもしれませんが、信頼性などそういったことについてはあまりこの部分ではもとめられていません。FDAの書いた文書を見ていくと、バリデーションをどうしていくかということについても少し書かれています。エビデンスとして何を付けるべきかといったことも書かれています。よろしいでしょうか。

では、次に大島先生はオンラインになつていますか。まだ参加されていない。では大島先生の部分はスキップしてよろしいでしょうか。

24 ページ、和田先生の御担当が、3.①の古典的なシミュレーションですね。

○和田委員

「古典的」という表現は別に要らないかなということと、あとは物理シミュレーションといえば流体とか、固体の力学シミュレーションとしてしまうのですけれども、医療で使われる物理シミ

シミュレーションというのはもっと幅が広いので、それをカバーしなければいけないかなということ、資料のように分類させていただきました。先ほどからの議論は、やはり医療系、医療機器への適用なので、ファクトエビデンスというか、観察される、計測されるエビデンスをベースに、現象と理論をどのように結び付けるかというところが最終的な問題、課題になるかなと思っています。

物理シミュレーションというのはあくまで理論に基づいたシミュレーションで、できるだけ現象に近づけるということも重要ですが、物理の現象の本質を理解するということもあって、その辺がシミュレーションと言ったり、数値解析と言ったり、と使い分けられているのかなと思います。

私が書いた所を説明させていただきますと、物理シミュレーションというのは、あくまで物理法則や原理に従って現象を数値、すなわちデジタルによって再現するというもので、そういう物理法則にあまりこだわらずに現象の再現に主眼を置いたものから、理論に固執して厳密に物理現象として解析するものまで、様々なレベルがあります。

分類として、ここでは集中系と分布系の物理シミュレーションとして、大きく分けさせていただきました。集中系の物理シミュレーションというのは、これは生理学でもよく使われるような剛体運動とか、マルチボディーシミュレーションとか、マルチコンパートメントのモデルのことで、空間領域を集中化し、時間変動の現象を表現するものです。当然大域的にも物理法則は成立しているのですが、これにより保存則とか表現できるのですが、そのパラメータ自身の物理的な意味合いが薄れてしまうというのか、形状とか、構造とか、物性の影響が全部入ってくるので、分割すればするほど不明なパラメータが増えてくるという問題が発生します。ただ、現象と一致させるという目的であれば、そのパラメータをうまく操作すれば実際の現象と合わせやすいので、計測と合わせて使うのであれば物理的に解釈するという意味では優れたモデリングかと思っています。これは医学的な指標や、生理学のモデルなどに使われたりしています。ただ、これにより現象を予測できるかどうか、その同定したパラメータにどういう意味があるかというところは曖昧になることが多いかと思っています。

分布系のシミュレーションというのは、これは空間、時空間場の連続体場の関係を考慮したモデルで、理論に引っ張られたシミュレーションになるかと思っています。時空間場の記述には数学的に

証明された理論が使われています。ただ、究極の構成法則であるとか、物性値とか、境界条件とか、そういったものは実際の計測データに従わなければいけないので、そこは完全に理論というわけではなくて、物理シミュレーションの位置付けの難しいところなのですが、半理論、半現象論的なシミュレーションにならざるを得ないわけです。中身の連続体の関係のところは理論的に展開されているので、そこが実際の計測では見えていないところが見えてくるという効果もあります。このようなシミュレーションとして、固体・構造シミュレーションとか、熱・流体シミュレーション、電磁場のシミュレーション、それらの連成シミュレーション、マルチフィジックスシミュレーションといったものがあるわけですね。

こういう場の空間の方程式というのは厳密解が得られない場合が多いので数値的に解く、それで有限要素法とか、差分法とかが扱われるわけですが、そこで方程式を正しく解くという問題と、実際の現象を再現するというシミュレーションが目的になる問題とがあります。実現象と異なる理想的な条件であっても、そのモデルの本質を数値的に解くという効果もあって、実際の現象に合わないという意味はないわけではありません。工学では、バーチャルな条件下で解析した結果というものも現象を理解するものに役立つ場合もあります。ただ、医学的に使うのであれば、すなわちエビデンス、計測、観察エビデンスをベースにするのであれば、実際の現象に合わないといけないという考えにはなろうかと思えます。

26 ページの図を書いたのですが、これはいろいろ意見があると思います。物理シミュレーションの世界の方が実現象より広いのかと、これは仮想的に条件をいろいろ置いてシミュレーションができるので、こういう絵を描いたのですが、実現象のほうが分からないものがたくさんあるから、もっと横にはみ出しているのではないかという意見もあるかと思えます。

ただ、シーメンスが FDA の考えとして作成した YouTube のビデオがあったので、それを見させてもらったのですが、彼らが言っているのは、リアルエビデンス、これは実現象で見られるエビデンスですが、こういう物理シミュレーションでのデジタルエビデンス、これを実際の現象だけの問題なのか、それを飛び越えた条件下での現象を理解するためのシミュレーション結果として使うのかということはいろいろ議論しているところです。デジタル

エビデンスとリアルエビデンスを組み合わせるというところも1つの鍵になろうと思っています。

このように書いてから、やはり分子シミュレーションもあるなというように思いまして、最後、確率論に基づく物理シミュレーションという項目も設けています。これは最近では、創薬とか、ドラッグデリバリーとかいろいろな所で使われ出しているので、決定論的な方程式を解くという方法ではなくて、分子の衝突から現象を表現するという分子シミュレーション、モンテカルロシミュレーションとか、分子動力学シミュレーションというものも使われてきているので、こういったものも視野に入れる必要があるかなと思って、一応、項目としてまとめました。以上です。

○鎮西部会長 和田先生、ありがとうございます。私が質問してもよいでしょうか。一番最後の確率論に基づくシミュレーションは集中系になることもあり、分散系に対して適応することもありという理解でよろしいのですか。要するに、こういうものとまた別のベクトルというか。

○和田委員 これは面白いところで、いわゆる分子計算になってくると、これ、ニュートンの運動法則の局所のモデルしか使わないわけですね。量子論を使う場合もあります。何れにしても最初の集中系の空間場の原子レベルまで落とし込んだものがこういうものになってくるわけです。そこにはつながりもあるのですが、ただ、その計算規模が限られているので、そこまではつながっていないという、コンセプトだけ使って、模擬的に表現するというのが現状かということに思います。

○鎮西部会長 ありがとうございます。

○太田委員 和田先生、ありがとうございました。2つ質問というか、1個は、物理シミュレーションと書いてあるのは物理シミュレーション手法と考えるとよろしいでしょうか。手法と言ってよいのか、私には手法に見えたというぐらいのレベルですが、ツールなのか、手法なのか、何か物理シミュレーションで切れてしまうと読み側として読んだときに知らない人が読むと、どう解釈するのか困るという話です。

○和田委員 手法だけとは限らないですね。

○太田委員 ただ、最初のほうは手法のような気がしますし、だんだんと概念のような話がありますし。

○和田委員 捉え方、方法であるのは確かなのですけれども、その答えになるかどうか分かりませんが、方程式を解くというところと、その

現象を再現して、現象の中身を探るといって、2つあるのですね、数値解析というところと、シミュレーションと、本来シミュレーションというのが、具体的な検証の境界条件を与えて、流れ方がどうなっているかとかというので、そのものの本質よりかは、そういう条件下でどういうことが起こっているかというところを探るツール、それがシミュレーションなのです。

数値解析というと、理想的な境界条件であっても、その方程式の特性がどうなっているか、流れの構造が本質的にはどうなっているかということを探るのが、もう1つの目的である。本来、その理論的なアプローチ、理論的な方法はシンプルにして、抽象化して、単純化して、解析するというをやっていたのですが、こういうコンピューターの方法が出てきて、両方が全然向きが違うものが1つでできるようになったといったときに、こういう議論が出てきているのだろうと。私はだから、単純化・抽象化する方向と、具体化する方向と、違ったものを一緒になって見ているので。

○太田委員 なるほど。2つ目の質問として、最近は大火ですけども、昔ですと、コイルとかステントをポラスメディアとして扱いますよみたいな、扱っても構いませんよといった議論があったかと思いますが、こういうことに関して、もし、ソフトが作られたとして、それをエビデンスを取っていったりするときには、これの物理シミュレーションはどこに当てはまるのでしょうか。

○和田委員 実現現象をそのままだったらモデルにして解くというのはできないわけで、なければモデルを置き換えなければいけないわけですよ。その置き換える妥当性は先ほどから出てきていますが、どこで判断するかということなのですね。

1つは完全にこれは物理の世界、シミュレーションの世界だということに割り切って実際にどうであれ、とにかくこういうものを考えたら、こういう結果になりますというところと、実際のものを表現するにはこういう近似でよいですかというところとの評価があるのかなと思います。

○太田委員 そうですね。この文書を読んで使う側としては、自分が考えたそういうもの、そういうものというのは分子と力学だったりとか、ステントをポラスに換えてみようというところが、和田先生の中のどこに当てはまるのかとか、そういう議論ができるとういかなと思います。

○和田委員 これはもう1つ、一歩踏み込んだところになってくると思いま

すが、例えば、血流解析では血液を均一な流体と仮定する場合がありますが、実際の血液は血漿のような液体成分から、赤血球のような固体成分までたくさん混じっています。そういうことを言い出すと、それは違うものとして置き換えているわけなのですね。

ただ、それを十分に見たいものの現象をちゃんと表現するだけの能力を持っていますかということが評価されるのだと思います。先ほどの妥当性とか、そういった話にもつながってくるのかなというところですね。

○太田委員 分かりました。ありがとうございます。

○鎮西部会長 よろしいでしょうか。この部分に関しては、まず、古典的な物理的なシミュレーション、それから、システムバイオロジーであるとか、生理学が入ってきたモデリングの話があります。その上で更にヒューリスティックな話、あるいは機械学習と融合したような話とかという形で話を進めていきますので、太田先生がおっしゃっていた話というのは、やや応用的な話になってくるので、それをどういうようにして分類という観点で入れていくかということだと思います。

○太田委員 正にそうだと思います。ありがとうございます。

○鎮西部会長 そういうのを入れるかどうかについては、これはどこかに、事務局の方にメモしていただければと思います。宿題というか、保留ということでお願いします。取りあえずは古典的な物理シミュレーション、システムバイオロジー、ヒューリスティックな手法という形で、取りあえず大体の分類をしていこうと思います。

○太田委員 了解しました。分かりました。

○鎮西部会長 ここで半分の時間が過ぎていきますので、あとは頂いた原稿で言うと、高木先生に実はお送りいただいたものがあるのですが、どうしましょう。高木先生のは、入れるとしたらどこに入るのですか、これは。V&Vだから。

○高木委員 私のはアペンディックスではないですかね、どちらかというところ。

○鎮西部会長 そうですね。

○高木委員 先ほどの話で言うと、V&Vについては言葉の定義が違うということで、私のはあくまで計算科学の観点からいったときのベリフィケーションとバリデーションの定義で、数学的にどのように定義されるかということを書いて、簡単な方程式系で説明しているような感じになっていますので。先ほどの佐久間先生の話の流れからいうと、医療機器開発関係で言うならば、ベリフィケーションとバリデーションの違いは異なる意味なのですけれども、数理の

分野でシミュレーションの数値解析の結果だけを議論するベリフィケーション、バリデーションという定義もあって、そういう中をこういう話になる、定義があるというアペンディックスぐらいの感じのイメージかなとお話を聞いていて思ったのですけれども。

○佐久間副部会長 佐久間ですけれども、これ、多分そういう階層構造なのだと思いますが、前回の科学委員会のレポートの中で少し触れていた、使っている手法が、いわゆる数値計算としてどれだけ正しいものなのかどうかということについて、今はどうしても現象とどう合っているかという議論、実際には、例えば先生が示されているような収束性がどうという、そういう議論というのは本来は数値計算の中であるべきところがあるのだというのが、多分、先生が御指摘されているところだと思うのですね。そういうところをちゃんと、まず大前提として見ておくということが必要だということはどこかで書いておく必要があるのかなと思うので、その構造をどうするか、アペンディックスがよいのか、例えば用いる数値計算の手法というところで、数値計算式そのものの正しさみたいな議論のところでもこういうのもあるのかという、そういう構造なのだろうなということで、先ほどの、シミュレーションが医療機器のときのベリフィケーションとバリデーションの場合にはこういうこともあるのだという、そういう実例を書いていくことだという、ちょっとまとまりがないのですが、アペンディックスがよいのか、そういう形でやれたらよいのか、検討しておいたらよいのかなと思います。

○和田委員 和田ですけれども、そこは、やはり大事な観点だと思うのですね。現象と計算の誤差と定義するのか、数値計算における厳密解と近似解との差を誤差とするのかということところは、やはり大きなポイントだと思います。正しく測られる現象だったらよいのです。物理的に精度を幾らでも上げて測れるようなものであれば、それを基準に実際の現象とシミュレーションの違いの誤差というものは定義ができてくるのですが、やはり生体の臨床で捉えるデータとかそういったところには、不確実性とかあるわけなのです。物理的に完全に正しい結果ではない。どちらかというところ、連続の式を満たさないとか、保存則を満たさないという場合のほうが多くて、やはりそれに引っ張られたシミュレーションの評価というのはちょっと違うのではないかなと。検証論的にパラメータでごまかすことはできるのですが、厳密な、やはり物理シミュレーションのもとで生体を理解するという立場からいくと、正しく、まず

は物理現象を再現するというのと、テーマに適応するというところは2段階でちゃんと記述するという感じではないかなと思う。

○高木委員

作成した原稿を少しだけ画面で共有させていただきます。2ページ、簡単ですけども、例えば、連続体力学、要するに、流体の式とか、剛体の式とかそういった連続体力学みたいなものでシミュレーションをやったときに、その妥当性の検証のためにベリフィケーションとバリデーションというプロセスがあるのですが、ベリフィケーションというのは、用意された数理モデルの数値計算の答えとして、それが本当にその方程式の答えに漸近しているのかどうか、コンピューターシミュレーションの結果なので、シミュレーション結果が必ずしも本当にその数学モデルの真の解になっているというのは保証されていないので、それを検証するプロセスがベリフィケーション。例えば空間方向に2次精度差分法で離散化された式で書かれているならば、本当は2次精度で真の解に漸近していくことを見てやらなければいけない。それを示したのが配付資料の例題で、すごく簡単な方程式で真の解と、数値解の比較、真の解は $-\sin x$ なのですが、この真の解と数値計算でメッシュ幅を引き下げていったときに、どのように真の解に漸近するかといったときに、誤差の評価も関数解析に出るようなノルムという概念が重要になります。2点間の距離だったら、その距離を測れば誤差がわかるのだけれども、関数と関数の距離をどう考えるかという、教養学問の数学で習っているのはノルムの概念が重要で、 L^2 とか、 L^∞ といったノルムの定義の仕方によって、2つの誤差も変わってくるという話は出てます。

その話の中で、こういったノルムを見ていったときに、ノルムの中で誤差がどう減っていくかということを見ると、例えば図1ですけども、格子解像度を高くすればするほど真の誤差がどんどん小さくなっていく。資料で書いたときに、2次精度というところでは、この線の勾配が2になる。これが2次精度の定義となり、こうなると数学的な問題として精度が評価できています。これで、まずベリフィケーションができ、これに対してバリデーションというのはもうちょっと面倒くさい作業で、その出てきた計算結果が2次精度の解として十分誤差が小さいところまで格子を細かく刻む。今見たいような生体の現象とか、装置の機器に必要な条件を満たしているかどうかを調べながら格子の解像を決める。

先ほど和田先生から少し話がありましたけれども、完璧なシミュレーションというのは絶対無理なので、これは前回のこの会で

も議論がありましたけれども、シミュレーションを完璧にできることが前提になっているというような話ですけれども、そういうことは絶対になくて、結局、求める用途に対してどれだけの精度のものを自分たちが提供できるかということがちゃんと保証されていれば、医療機器の開発上にこういうのを使うのも問題ない、若しくはいろいろな医療支援など使うのも問題ないというスタンスなので、その中でバリデーションの意味がすごく重要になってくる。

バリデーションというのは実験データと比較するのですが、何を目的とした実験データと比較するかによって、同じ数値解でも片方はバリデートできていないこともあるし、片方はバリデーションできたという話になりますから、そういったことが重要です。

もう1つは、最近すごく多いのが、どんどん計算格子を小さくするとどこかで連続体近似というのはできなくなって分子的に扱って計算結果を得なければいけない。特に生体现象だと細胞レベルになるとそこで別の扱いが必要、さらに細胞の中をどんどん小さく見ていくと、高分子みたいなものが無視できなくなってくる。すると分子レベルのことを考えなければいけない。そういったときに、ベリフィケーションで捉えるレベルの十分な解像度というものが分子スケールの現象よりも、大きくなければいけない。そういったスケールの選定みたいな話を聞いていることが重要で、なおかつ、そういうことをやり出すと、とても重要になるのは、必ずしも生体のデータとか、実験のデータを使ってバリデーションを行うのではなくて、もっと厳密なモデルによる数値計算の結果によって、現在の計算のバリデーションを行うことです。例えば連続体の計算をするときに、連続体近似が怪しくなってくる領域まできたら、分子シミュレーションの結果をより精緻な数値実験結果として使うように、連続体レベルのところをモデリングしていく。更に、例えば分子シミュレーションのところから化学反応などが入ってくると、量子化学計算を実施して分子間ポテンシャルを検証するようなところに使うという、より厳密な高精度の計算がより小さなスケールで行われ、その計算を丁寧に実施することによって、もう少し大きなスケールのモデルを作っていく。そうすることで、より詳細な精緻な数値計算の結果が実験結果の代わりになる。数値実験としての役割がすごく重要になってくる。

実際、流体力学の乱流の分野ですと、普通に自分たちの周りの

大きな流れ、たとえば自動車周りの流れ、そういう規模の流れを計算するときには、全部直接乱流を計算できないのですが、基礎的な流れの乱流計算だと、直接運動方程式を解くことができ、実は簡単な系だと、実験結果よりもスーパーコンピューターを使ったシミュレーションのほうが正しい結果を出す場合があることが分かっているので、数値計算の結果を使って粗視化したモデルの係数を決めるという研究があるのです。そういったバリデーションの仕方というのは結構使えるので、生体のときにどこまで使えるかはあるけれども、数理モデルを提案するレベルだと、必ずしも全ての結果を実験データと比較しなくても、もう少し精緻なミクروسケールなシミュレーション結果を使ったものと、マクロなところをモデリングするところも結び付けるという仕事も、十分妥当性があるのではないかということを書きました。以上です。

○鎮西部会長 ありがとうございます。佐久間先生、今の話を入れるとしたら、最初の大学生の学部講義の内容レベルとは少し違うのですが。

○佐久間副部長 違いますね。

○鎮西部会長 2.の②に全体として数値計算の基礎という話が出てきていて、実はそこも高木先生にお願いしているのですが、今、最後のほうに用意したマルチスケールになってくると、必ずしも実験的な評価に一本槍にいかなくても数値計算のほうが正しいモデルというか、よりミクロスコピックに信頼に足る結果が出てきますといった話も出てくる。その辺りになってくると、学部というか、最初の話とは少し違ってくるような気がするのですが。

○佐久間副部長 入っていただいてもよいのではないですか、この点は。

○鎮西部会長 ただ、何でもかんでも実験でバリデートすればよいのではないという話を何回も割と最初のほうに、あまり難しくない話で書いていただくとすごくよいなと思っていたのですが。

○佐久間副部長 ですから、実験との関係でこのような場合であれば、こういう考え方をを用いるということに、計算をする科学の中での議論としてこういうものがあるということを指摘しておいていただくということはよいことだと思います。ただ、それが直接この医療機器に現段階で入れるかどうか分かりませんが、その点はそのようなのがあってもよいのかなと思います。

○高木委員 ちょっといいですか。分子スケールを結び付けるのはなかなか難しいのですが、流体運動を記述するナビエ・ストークス方程式を直接解いた結果について、1990年代から2000年代はじめにかけ

て、スーパーコンピューターの性能の高度化とともに、直接シミュレーションの解のほうが実験よりも信頼できるようなものを出してきた時期があるのですね。また、実験もだんだん年と共に精度が上がってきて、シミュレーションもだんだん精度が上がってくるのですが、スーパーコンピューターの発達のほうが早かったので、ある統計量に関しては実験データよりもシミュレーションデータのほうが良い結果を出している。その後に実験計測が精度がよくなると、シミュレーションデータのほうに漸近してくるみたいな時代もあるので、そういった事例も見せて、必ずしもシミュレーションがバーチャルなもので、実験だけが真実というわけでもなくて、計測が難しくなればなるほど、両方の歩み寄りが重要だという観点から事例を出して説明することは可能です。

○佐久間副部長 そういう考え方があるのはすごく重要ではないかと思えますね、恐らくここは。それで結果として、実験結果との関係をどう考えるかといったときに、やはりそう簡単には実験が全てということではなくて、実験できることと、できないことがありますので、その辺りのところをどう考えるかというのが、最後のまとめになってくるのかなということかと思えます。

○高木委員 ただ、今回の専門部会そのものは、やはりシミュレーションをもっと活用して、どうやっていくかという話の中では、ちょっとこだわりすぎで、こういうこともあるのだけれども、こればかりやっていたら話が全然進まないから、意識しながらしましょうというほうがよいのかなと思ったのですけれども。

○和田委員 いいですか。いや、そのとおりで。物理的に追求すればこうですという話だと思うのですね。実際にこれを適用する段階になると、例えば粘度が一定として、こんなパラメータとかしてもよいわけなのです。ずっと追求していくと分子論的に言えば、粘度ということはこういうものだということになってくるわけですが、例えば、物が落ちるといえるときに、別に摩擦のない世界でニュートンの理想力学で物を投げても、大体落下地点は予測できるわけです。でも、実際、空気抵抗があって、物体の周りの流れを詳細に計算してというようなレベルのものから、ざっくりと物体の運動を記述するというものまで、いろいろなレベルのものがあって、使いようによっては、パラメータでごまかせるというところもあるわけです。ごまかすと言うか合わせたい。そこをあまり厳密性を追求すると、物理シミュレーションがなかなか生体に応用できないという形になってしまうので、そこをうまくさじ加減を考え

ていただければよいかなと思います。

○鎮西部会長

あと 30 分なので、大島先生に御提供いただいた原稿について、どういう意図で書かれたのかについて御説明いただいた後、各先生方に、昨日事務局を通してお願いしましたとおり、大体このようなキーワードで書こうと思っています、ただ、もやもやとしているのはこのようなところだと思います。2章のはじめのほうから順次ご発言頂きたいと思いますので、大島先生、すみません、手短にお願いいたします。

○大島委員

すみません、ちょっと遅れまして。今、見ていただいている所で、数値計算科学の最前線ということで、ここでは特に曖昧さ、uncertainty をどのように使っていくかということについて記載しています。第一段落では、ここは何を言っているかということ、生体シミュレーションの場合には、代数方程式を解いて、deterministic に記入、いわゆる確定的なものだけではなくて、uncertainty を見て、stochastic に確率的に結果を定量的に評価することが重要になってくると思います。これは、特に臨床応用とかを考えたときに、どうしても生理学的パラメータ等、また、計測データを使ったりします。そのため、様々なところに uncertainty が入るので、それをきちんと含めて考えましょうということです。

例えば、医用画像ですが、可能な様々なマルチモダリティのデータが使われています。これらのデータは不確かさを確率分布としてもっていますが、現行のシミュレーションの場合には 1 つのデータ値を使っているため、1 つの解が得られます。一方、各データの持つ不確かさは、シミュレーションの中を伝搬し、シミュレーション結果として確率分布を持つ解として得られます。このようにきちんと uncertainty を考慮することにより、より信頼性の高い結果を得ることができます。

不確かさ解析には三点を考慮する必要があります。まず、第一段階は、計測データに含まれる不確かさを把握して、シミュレーションに必要な計測データをどのようにどのような機器から集めているか。また、第二はシミュレーションの中では、例えば、統計データや実験データを使った Empirical model を用いている場合がありますので、Empirical model の精度を把握しておく必要があると思います。三番目は、モデルのパラメータが数値解析の確率分布にどのような影響を及ぼすかということかと思えます。

次に、(1) の不確かさのソースとしてどういうものがあるかと

ということです。これは主に2種類です。1つは、形状とか、流速データに関する異なる計測装置による速度分布、いわゆる計測データに含まれる uncertainty のそのものです。もう1つは、計測データからの推定が困難なため、例えば文献などからの統計データを使う、あるいは Empirical model による数理モデルといったものがあります。

通常、Empirical model の場合には実験から得られた係数、シミュレーション結果を使った値を用いる、あるいはモデル係数を算出する、これらの値がミックスしている場合があります。これらが、シミュレーション内を伝搬します。

(2) については、先ほど私が申し上げたように、Empirical model などの実験、統計、シミュレーションなどがミックスして得られるモデル係数についてきちんと把握しておく必要がある。

そういう不確かさを考慮して、どのように不確かさの解析をするかということですが、基本的にはモンテカルロ法が一般的に用いられています。しかし、モンテカルロ法の場合には、たくさんのパラメータを input していくため、しかも、各パラメータに対して確率分布として不確かさをふっていくため、モンテカルロ法を使った場合には、かなりの計算量になります。そこで、計算をコンパクトにするため、主に2つアプローチがあります。

基本的にはパラメータ自体を減らすということと、もう1つは計算の回数を減らしていくという、この2つのアプローチが大事になっていて、通常はこれをミックスして使います。

では、具体的にパラメータ自体をどのように減らせるかということですが、ここでは、血流シミュレーションを主として述べています。現在、このような uncertainty のアプローチは様々な分野に使われているのですが、整形外科の分野でも用いられています。血流シミュレーションを例にとり、血流シミュレーションに特化した話となります。

血流シミュレーションで今よく用いられているのが、0次元、1次元、3次元のシミュレーションに対して、まず、3次元解析の次元を落としていくことです。例えば、手術に必要な流量や血圧の情報が必要な場合には、1次元の解析により迅速にプライマリー・データ（主要データ）を短時間に十分な精度で得ることが可能です。シミュレーションにより得られた解析データをどのように使うかということにも関連していますが、次元を落として、必要なプライマリー・データ（主要データ）の評価に用いることは可能

です。

最後に書いてあります、multilevel multifidelity モンテカルロ手法は、0次元、1次元、3次元の各階層をうまくつなげていくという手法で、これは2020年、つい最近の論文にて発表されました。

2番目のアプローチの計算の収束性を上げるにはどうするかということですが、基本的にはモンテカルロですが、確率分布の空間を効率的に検索することにより加速化していく方法です。stochastic collection 法や、multi-resolution stochastic expansion 等が用いられます。

最近、本当に血流だけではなく、いろいろな分野で使われているのは、surrogate model です。これは、シミュレーションを、いわゆるデータを作り出すものとして使って、input と output の関係を作り出して、機械学習をさせる手法です。deep neural network (DNN) に基づいて機械学習を用いる例が、J. Comput. Phys. に掲載されています。特に、surrogate model 等を使うと感度解析ができますので、先ほど申し上げた2番目の、Empirical model のパラメータ、統計データに対して感度解析ができます。例えば、支配的に影響を与える部分を把握することで、その部分をきちんと改善し、シミュレーションにフィードバックすることが可能となります。

最後に申し上げたいのは、特に代理モデルですが、モンテカルロ法も基本的には同様ですが、数値シミュレーションを使いますので、やはり V&V がきちんとした信頼性の高い数値解析を使う必要があります。また、やはり医用画像のクオリティですが、クオリティの悪い医用画像を含めたものが確率的に非常になくなりますので、これもスタンダードというか、1つ大事な観点だなと思っています。以上です。長くなりました。

○鎮西部会長

ありがとうございました。実は大島先生がお見えになる前の段階のところで、クレディビリティとリライアビリティというのが、どこがどのように違うのかという話になっていました。そこについては、このレポートの中で説明をちゃんとすべきであるということで、宿題として、こういう定義で構いませんかということを書いて、皆さんにお示ししようと思います。

もう一点は、感度解析の辺りがこのレポートの、後半の辺りで最終的に医療機器の評価の中でどういうことを、例えばコンピューターシミュレーションをやるにしても何を考えていくべきかと

いうところで、感度解析というのは恐らくかなり大事になってく
ると思います。章立ての中でどうするかについては、また後で事
務局の方と相談しようと思いますが、佐久間先生はどうか、
私は結構大事なのではないかなと思っているので。

○佐久間副部会長 最後のところで、私と先生の担当になっているバリデーショ
ンのところでは多分ここと関係ある、あとは、先ほど大島先生が
おっしゃっていた Empirical model のパラメータのソースとか、
ここの説明がどうなっているか、結構重要なポイントになっている
と思います。その辺りがこういうものを考えるときには重要だ
ということをやはり書いておく必要があると思うので、その部分
の話は計算結果が1つの値ではなくて、ある分布をもって、この
ぐらいの幅に入っている。それが例えば代表値ではなくて、ある
確率で、これを超えてしまうというところがリスクにつながるの
であれば、これはこれで課題になるのだと思うので、そのような
観点になるのかなと。

○鎮西部会長 6.の辺りでそういったことを改修するという。感度解析と
いうのをどのように考えていく、といったことを、どこかで触れ
る形にしていきたいと思っています。ありがとうございました。

○大島委員 ありがとうございました。

<各委員執筆分担の質疑応答>

○鎮西部会長 あと15分しかないので、全体的に私が司会をする形で、資料1
に戻っていただきまして、資料1の1.は「はじめに」ということ
で、これに関しては少し微修正を考えています。基本的に6月30
日にお示したような形の文章で書いています。どういうことにつ
いて書いたということを、どこかで詳しく列挙的なものを付ける
かもしれません。エグゼクティブサマリーになるかもしれない。
2.の①は私が、今、説明したとおりで、幾つかの単語について追
加を考えていきたいと思います。幾つか、例えば先ほど言ったク
レディビリティとリライアビリティの違いであるとか、場合によ
っては感度解析とか、最後のバリデーシンのところでキーワー
ドになってくるものは情報の中で説明が必要かもしれない。

2.の②数値計算の基礎については、先ほど少し話が出ましたけ
れども、高木先生にもお願いしたいと思っています。高木先生、これ
を書くに当たってどこまでやればよいのかなということ、何か
アイデア的なものはありますか。

○高木委員 ありません。今日の議論で、どこまでどうすればよいのか。細

かいことは幾らでも書けるのですが、和田先生がおっしゃったこと、マスト的なことで、医療機器開発でどこまでのレベルで、それぞれの装置ごとにあるわけではないですか、その部分が重要になる。ちょっとしたある部分と、実際に、このグループたちのつくるのもバランスは難しいかな。でも、ここまで書いてくれと言われれば、そこまで書きますという感じです。

○鎮西部会長 最初の所にしたように学部講義内容レベルなので、例えば、ものすごく古典的な FEA をやったにしても、何か数が出てきた場合に、その数字をそのまま鵜呑みにしてよいのか、といったレベルの話でよいのかなと思います。

○高木委員 はい。

○鎮西部会長 数字に出てきたあと、今度それをどうやって確認していくかという作業がかなり入りますので、特に実用的な形になってくればくるほど、計算をやりましたでは終わらないといったことを触れていくと。その中でバリデーションとか、先ほど出てきた感度解析、こういった言葉が必ず出てくると思います。ですので、そういった用語が一通り順番としてどのように出てくるか分かればよいのかなと思いました。

今のが 2.の②で、2.の③については、ここは庄島先生、芦原先生、佐久間先生となっていて、実は放射線治療計画についてまだあまり、誰か詳しい人に聞かないといけないのですが、ここはまだ決まっていない状況です。庄島先生、芦原先生は恐らく、今、現実に行われている内容でよいと思いますので、いかがでしょうか、何か逆に重すぎて困ってしまうという感じがありますか。

○庄島委員 庄島です。特にごさいません。こちらに関しては、比較的書きやすいところだと思います。

○芦原委員 書き出したら、もう切りがないと思うのですけれども、できるだけ簡潔に紹介するような形にすべきだと思っているのですが、その開発とか、導入とかというところが、結構、途中で止まっているものはどう扱えば良いでしょうか。

○鎮西部会長 そういったものについては、皆さんが、今、特に広くやっている話で止めておけばよいのかなと思います。

○芦原委員 ただ、これはあくまでも医療機器としてシミュレーションを導入していくという手ほどきになるようなものということであれば、その背景だとか、どういうところに重視してそういうものが導入、開発されてきたのかという、その経緯が少し触れられるような形で列挙するというものなのかと理解していたのですが、そういう

感じでもよろしいのでしょうか。

- 鎮西部会長 歴史的なところも入ってくるとよいのかもしれません。ただ、結構枚数的にきついかもしれない。
- 芦原委員 そこは A4 が 2 枚ぐらいですよ、うまいことまとめたいと思っています。かなりしぼるかもしれません。
- 佐久間副部長 佐久間ですが、芦原先生の御専門なので、現状で先ほど開発が止まっているということもありますので。こういう部分がどのように将来的になるかということをお望んでいるのを見ているかという視点で書いていただければよいのかなということ。
- 芦原委員 そうですね、事例の紹介というよりは、その現状を紹介するという形かと思います。
- 鎮西部会長 そうですね、逆に言うと、何か計算できそうに思えて、実は実現していませんとか、計算はできているけれども、臨床でもまだ使えていませんといったような、そういったところもある。
- 佐久間副部長 臨床を目指しているところはあると思います。これは多分、将来、数年後においても研究的な段階にとどまるかもしれないということだと思うので、その程度の記述にとどめておくことでよいかと考えます。
- 鎮西部会長 はい。2. の③の医療機器の評価に使った例については、菅野先生に既に原稿を頂いていますので、菅野先生、基本的に今の原稿よりも短くしてくれるのだと思います。
- 菅野委員 分量を指定していただければ有り難いのですけれども。
- 鎮西部会長 はい、承知いたしました。
- 続いて、2. の④です。海外事例の中で、太田先生に医療機器関連のシミュレーションですとか、評価指標・ガイドライン、ISO の説明をお願いしております。太田先生、この辺りは ISO/TC 150 の流れ、大体。
- 太田委員 ISO/TC 150 にはほとんどないので。ISO には実はあまりなくて、ASTM の F2996 などに、FEA で演習をしましょうみたいな、ヒップジョイントのステムを使って、そのまま FEA の演習をしましょうなど、あと、ステントのラディアルフォースを計算のときに何を必要としていますかというのがありました。あと、一番近いかと思ったのは、溶接の所で使っている熱流体の計算の中にベリフィケーションやバリデーションなど、今のものよりもはるかに基本的なところの Technical Specification があったので、それをまとめようかと思っておりました。
- 鎮西部会長 ここは医療機器関連の項目なのです。

- 太田委員 ただ、数値シミュレーションとしての概念は、そこには入っているのではないかと思います。
- 鎮西部会長 場所的には、太田先生、この部分ではないですね。
もし御執筆いただけるのであれば、それを入れられるかどうかについては後で判断させていただきます。
- 太田委員 分かりました。そんなところです。
- 鎮西部会長 その後は、3.の古典的な物理シミュレーション、和田先生に頂いた文章が①であり、②のシステムバイオロジー、生理学のモデル化に関しては、高木先生と芦原先生になっておりますが。先ほど、高木先生から御紹介いただいた V&V の話はここではないですよ。入っていたとしたら、最近の話題の項目でしょうか。
- 佐久間副部会長 佐久間です。ここで高木先生にお願いしたいと思っていたのは、高木先生が血流シミュレーションの中で、例えば、流体プラス物質の移動や反応などもやっているようなので、こういうところができているという話をしていただければよいのかと思っています。
- 高木委員 あと、医療機器に近いという意味では、超音波のシミュレーションの方が良いかと思います。超音波伝播のシミュレーション。
- 佐久間副部会長 そうですね。超音波のシミュレーションでもよいと思います。そういうことができるということを、実際にはこういうことが関連してきているということが出てくるとよいのかと思います。
- 芦原委員 私の方は、前回の講演の中で少し触れたような生体のシステムバイオロジーの話をここでまとめさせていただくという形でもよろしいでしょうか。
- 鎮西部会長 はい。
3.の③、ヒューリスティックの話に関して、これは既に依頼済みということですが。
- 佐久間副部会長 佐久間です。鎮西先生とお話をしていて、大島先生、光石先生、あと和田先生もそうでしょうか、いわゆる、実験のシミュレーションの条件を定めるというところで、私は専門ではないので、この理解でよいかどうか伺いたいことがあります。条件を定めるときに非常に優れたシミュレーションをやる方は、パラメータを経験などに基づいてうまく合わせていくところがあるのです。その辺りについて、例えば、最近 AI やデータを使いながら持つてくるなど、そういうことをされていると伺ったものがあり、その辺りの情報についてお話していただくと、先ほど、大島先生が書かれていたこととも関連するののかということで、ここで AI などと言

っていたところは、機械学習と言っていた辺りを想定していたと思うのですが、その辺りの認識はよいのかどうか、大島先生に是非お話いただければと思います。

○大島委員 光石先生も入っていらっしゃらないのでしょうか。確認なのですが、この辺りは血流シミュレーションを中心に考えてよろしいのでしょうか。

○鎮西部会長 はい、よいのではないのでしょうか。

○佐久間副部会長 そのときに、ものすごく一般論でやっていくと大変だと思うので。

○和田委員 和田です。佐久間先生の理解でよいと思います。こういう少し集中化したモデルでパラメータを同定するというのは、物理的なところはかなり緩めているのです。パラメータをきちんと同定すれば解釈に使えるのですが、結構何でも合ってしまうところがあるので、そこまで注意しなければいけないのです。やはり、先ほどの大島先生のお話が主流になると思うのですが、これにプラスして、適用範囲、物理的に妥当な範囲でちゃんと同定できているかということも含めて、しっかりと評価できればよいのですが、集中化したモデルはパラメータさえいじれば何とでもなってしまうという、要するに、多関数で現象をフィッティングするような話になってくるので、ここに陥らないように注意しなければいけないかと思います。

○佐久間副部会長 和田先生の議論で、いわゆる、パラメータの所が何でも合ってしまうところをどのようにチューニングするかという方法が、多分、幾つかあるので、数値解析と言うか、計算科学の立場からどのようなことがあるのかということを書きいただければよいのかと思っています。必ずしも AI ではなくて、いわゆるシミュレーションは和田先生がおっしゃったとおり、結果に合わせるために値を与えることは、実際やろうとすればできるのでそこでどうするかだと思います。

○和田委員 そうですね。物理的な理論にこだわるのならば、だんだん危険性はなくなってくるのですが、そこをシンプルにすればするほど、パラメータに慎重さを求める必要があるという話をさせていただいたらよいと思います。

○佐久間副部会長 そののところを当てはめるのに、良い値を得るためいろいろ調整して出てくるようなことも伺っていたので、その辺りが出てくるかもしれないということは、技術的にこういうことがあるということを上げておくのが、多分、審査側が見たときに、パラメ

ータをどのように設定したのかということ考えたときに、これでやったのだということが分かると、いろいろな議論の前進になるかと思しますので、そういうことで上げたということだと思います。

○大島委員 私も抜けていて、今の議論を追いきれていなかった部分があります。機械学習との融合で、血流シミュレーションで、例えば、昔は狭窄を実験で empirical に出していたのですが、最近、機械学習できちんと stenosis のモデルを作りましょうというものもあるので、例えば、具体例としてそういうものを上げることができますが、そういう形でもよろしいでしょうか。

○鎮西部会長 はい。是非、そういう例が欲しいです。昔はあやふやな根拠でやった実験でも結構受けが良かったというよりは、むしろ、計算でやったほうがちゃんと出ますという例を挙げて頂ければと思います。

○大島委員 分かりました。計算は機械学習も完璧ではないのですが、一応、empirical を更に良くするという形では例としてよいかと思うので、それを簡単にまとめます。

○佐久間副部長 それでよいかと思います。やはり実験データのシミュレーション条件の妥当性が、結構、評価上は問題になってくるのです。それをどう決めたかということに対して、いろいろな手法があるということ審査側も知っておく必要があると思うので、その辺りを1つの技術的な動向として上げておいていただけると有り難いのかと思いました。

○大島委員 分かりました。先ほど確認したとおり、私の専門は血流なので、心肺シミュレーション全体と言うか、どうしても血流に特化してしまうのですが、それでもよろしいでしょうか。

○佐久間副部長 構わないと思います。全てではなく、こういうアプローチがあるということがあれば他のが出てきたときにも、多分、そこで少し解釈することもできると思います。

○大島委員 では、幾つかそういう例を、昔 empirical でやっていたものが、最近、機械学習ですごくできるようになるのでまとめてみます。

○鎮西部会長 ありがとうございます。3の④、芦原先生は、前回、御説明いただいた妥当性レベルの分類の話でよろしいでしょうか。

○芦原委員 今の大島先生のお話をお伺いすると、かなり信頼性の高いお話のように思いました。私の話は、どちらかというと臨床に導入するまでに、どの辺りに意識しておかなければいけないのかという追加的な話になるかと思えます。前回話した内容に少し近い形で

まとめておきたいと思います。

○鎮西部会長 4.の①の曖昧さの定量化についてです。庄島先生、岩崎先生、芦原先生にお願いしていると思います。この辺りについて、今までの話を受けて、曖昧さ uncertainty をどう定量化していくかの話について書いていただくとすると、大島先生の所と少しかぶりますか。いかがでしょうか。

○中村委員 中村ですが、よろしいでしょうか。今回、私もここを見させていただき、uncertaintyをどのように考えるかということでのいろいろ文献を調べてみました。まず、基本的に大島先生原稿に書いてあるような技術論を中心に最近の動向が進んでいて、実験データと組み合わせるといことは論文の中にはあまり書かれていないのです。そうすると、最近の話題というくくりの中でこれを書くのは結構大変で、実験との組合せをどう考えるかということを書くことは可能なのですが、最近の動向という意味で書くのは少し難しいという気はしておりました。

あと、今日のポイントとして、シミュレーションを医療機器の評価に使った事例は菅野先生にも御紹介いただいておりますが、もう1つは、シミュレーション自体が医療情報を提供するような案件が当然あるわけです。例えば、FFRCTがその代表例と考えられます。そういうものに関しては、uncertaintyの考え方が違ってくるといことがあります。

あと、幾つか論文をサーベイしてみたら、uncertainty、曖昧さという言葉と、inaccuracy というシミュレーション結果と実現象との違いに関する言葉、あと、error、いわゆる誤差という言葉が混在しております。しかし、V&Vの研究の世界では、これらの言葉が細かく使い分けられているようなのです。私も初めて聞いて知ったのですけれども。

今は曖昧さという言葉は uncertainty にあてて読んでおりますが、inaccuracy と error をどのように扱っていくのかというのは、やっていく中でどのようにまとめようかということで考えを逡巡していたという状態です。

○鎮西部会長 これは当然、定義があるのですが、これは最初の 2.①用語の解説に入れておいたほうがよいでしょうか。

○佐久間副部長 そうですね。一番最初に入れておきましょう。

○鎮西部会長 ただ、これは厳密に使い分けていこうとすると、すごく大変です。私もいろいろな所で精度という言葉を使うのですが、時々不正確な意味で使っているのです。

- 中村委員 モデルで表現されない部分、今はパラメータを幾ら注入しても絶対に表せないというところはエラーとして書いてあるようなことが多くて、エラーと uncertainty を足したものを inaccuracy と言うか、実現象が漂うような感じで書いてあるような論文もありました。正直、私もよく分かっていないところはあるのですが。
- 鎮西部会長 計測用語として定義されており、それは調べればすぐに出てくるので、私が宿題として皆さんにお出ししようと思います。
- 中村委員 はい。あとは最初の話に戻りますが、最近の話題として書くのはなかなか難しいのですが、全体的なこの専門部会としての考え方を示すのは比較的可能かと思います。
- 佐久間副部会長 確かに、今の中村委員の疑問はそのとおりだと思います。実験と合わせることに何か新しい指標があるのであれば、最近進んでいる研究があればですが、そこがはっきりしないということであれば、多分、今のを単に思うだけではなくていろいろ研究があった上で、そこを論述していく形になると思うので。そういう形で書いていただければよいのかと思います。
- 中村委員 分かりました。ありがとうございます。一度書いてみないと分からないところがあると思いますので、必ずしも動向には即さないかもしれませんが。
- 佐久間副部会長 いずれにしても、先生が調べられた中で、明確になると思いますので、かえってよいのではないかと思います。
- 中村委員 分かりました。ありがとうございます。
- 鎮西部会長 あとは、他の先生はいかがですか。今日、岩崎先生はいらしていますか。
- 岩崎委員 岩崎です。私の(イ)の所の実験にも限界があるというところについてです。中項目には曖昧さの定量化と書いてあるのでどのようにしようかと思ったのですが、動物実験における境界条件の限界と言うか臨床適用を想定した際の評価モデルとしての限界については述べようと思います。例えば、人の治療における病変の解剖学的特徴を有していない。病変の物性自体だったり、また、先ほどのお話にあった狭窄など、循環器の場合は石灰化もあるのでありますが、こういうものは動物で作ること自体ほぼないですし、あったとしても病変の似た特性がコントロールできないとか再現性のあるものが作れないというのは、ほとんど議論されていないと言っても過言ではないと思います。動物実験の限界と、それを計算でどこまで補えるのか。計算においては、モデル化することはできるが、リアリティにどこまで近いかというのは検証のしようが

ないのですけれども、動物実験ではそのような限界というか課題があることは述べようと思います。

あと、これまでの医療機器の開発で、例えば、冠動脈ステントの性能評価は動物試験で行われているのですが、そこでステント破断は起こったことがないのです。一方、臨床でステント破断が問題になったのは、冠動脈の運動自体が人と動物では異なっているということを示しております。そういうところの限界もあると思います。このような問題に対して計算でモデル化、計算で全てを評価するのは難しくても、一部分を評価することは可能なのかというところを踏まえながら、動物実験のことを書けたらよいかと思っています。

あと、もう1つは、分解するような材料で作った場合に、整形のインプラントでもよいし、血管の吸収性のステントでもよいのですが、動物だとストレートな血管ですので、負荷が作用しないのです。したがって分解スピードはなかなか動物では評価が難しい。動物では結果は出るのですが、臨床的なアウトカムと関連するかというと、これまでの報告では、違うと考えられるデータも出てきております。そういうところの課題に対して、非動物の実験や、計算シミュレーションでどこまでできるかというところがあると思います。

○鎮西部会長 ありがとうございます。

○岩崎委員 あと、もう一点だけ、これは動物と書いてあるのですが、献体を使う場合も考えられます。人の献体は米国ではプルーフ・オブ・デザイン等に使っている場合がありますが、医療機器の性能評価の場合には、ばらつきの課題や、そもそも薬品、ホルマリンで固定していて物性値は異なるという課題もあるので、そういうところも紹介できればと思っています。

○鎮西部会長 佐久間先生、ここの部分なのですが、庄島先生のところ、芦原先生もという具合に書いてあります。庄島先生、芦原先生にこの部分の依頼を出しますか。

○佐久間副部長 いや、少し量が多いですね。例えば、今のような内容も含めてシミュレーションの正しさなど、そういうことを含めて書いていただくとか、意見ではなく全体のことを考えていただいて、この辺りで書いていただければそこに含まれる形になるので、例えば、それが出てきたもので、その中から少し移動するということはしなくてよいので、数値が大変になっている感じもするので。

○芦原委員 ①曖昧さの定量化の技術の進歩というテーマですが、そのテ

マで書けるかどうかというのが、正直難しいと思います。ただ、曖昧さに関してはシミュレーションの妥当性の所で言及しようかと思っていたので、もしこのテーマで書くとする、臨床に絡めてということであれば、曖昧さの定量化というよりは、曖昧さをどのように臨床で扱うのかという話かと。例えば、こういうモデルであれば、最終的に臨床に持ち込むときにどうしても臨床とのずれが出てくる、この曖昧さが出てくるということでは、トップダウンの調整に向けたことを考えないといけない、あるいは、実臨床では個体差、日内変動、病態、投薬下ということによる変化が生じますので、その変化の幅をどのように扱っていくのかということ、あるいは、シミュレーションで出てきた計算結果の平均値を最終的に臨床に持ち込むのか、あるいは、安全域、いわゆる安全と危険な所の境界域を扱うのか、そうすると、平均値ではなくて違う所の境界域を扱うということにもなってくるので、何を示すモデルなのかという考え方は必要だという話をしようかと思っていたのです。

- 鎮西部会長 それで良いのではないかと思います、いかがでしょうか。
- 芦原委員 ただ、それをここで扱うべきか、別の会議で扱うべきかというところでは。
- 鎮西部会長 全体的に①の曖昧さの定量化の技術の進歩の項目を少し見直そうと思います。
- 芦原委員 はい。
- 鎮西部会長 どちらかというと、ここは実験と計算の限界の話になっているような気がする。ありがとうございました。
- あと、ざっと見ていき、4.の②の(ア)～(エ)に関しては、私と佐久間先生とで使われ方について書いていこうと考えています。(オ)の部分は、それぞれ臨床科別に分けて書いているわけですが、実験で再現が困難なケースで、計算で代用するときの考え方という縛りの中で書けるかどうかということについて、また後で相談させていただければと思います。
- 佐久間副部長 佐久間ですけれども、今の議論で、ずっと芦原先生が言われていること、それから、庄島先生、菅野先生の言われていることは、この内容を含んでいると思います。あえて、ここで別立てにしなくてもよいのかもしれない。そこの話はしますから、一通りはする形で鎮西先生と私で、ここの部分が一緒だという形にすればよいと思うので、それでまとめてはどうでしょうか。多分、これを幾つかに分けて書いていただくというのはちょっと現実的で

はないような気がします。

○鎮西部会長　そうですね。あと、既にご書いていただいた原稿の中で、例えば、整形の菅野先生が書かれている中で、シミュレーションにおける課題という形で持ってきていただける部分があるかもしれないので、新たに発注することはしないということにしましょうか。

○佐久間副部長　まして、そこは。今、書いていただく中で、そこも含めて書いていただければ、あとはエディトリアルで持っていけると思います。

○菅野委員　菅野です。シミュレーションにおける課題についてですが、今、実際に臨床的に整形で使われている3次元シミュレーションで、X線被爆の多いCTを取らずに、単純X線2方向から立体的な骨の形状を計算して、それを診断に使ったり、治療に使ったりということが出てきております。今年の6月も人工膝関節の手術ロボットが日本で承認されたシステムですが、アメリカのメーカーのページを見る限り、2方向の単純X線から3次元的に統計モデルを使って個々の立体モデルを作り出した上で、それを参照して手術をするというシステムもあります。

2Dから統計モデルで3D解剖を起こすというのは、信頼性と言うか、本当に正しいのかというのは文献的に十分に示されておらず、欧米の統計モデルを使った診断機器の不正確さについての日本人には合わないという論文が結構出てきています。考え方ということで、診断ぐらいだったらその辺りのエラーの可能性を医師が判断して使用していただきたいということなのですが、手術となると安全性にかかわることなので、これをどう扱うかについて、今でなくてもよいのですが、後日何かコメントを頂ければと思います。

○鎮西部会長　ありがとうございます。

○佐久間副部長　そういうことをもし書いていただいたもので、こういうものの中でどう考えるかということになると思います。シミュレーションという立場から言うと、統計モデルかシミュレーションかというところですよ。

○菅野委員　そこに入るかどうかは問題ですが、数値計算という点ではあれですけども、シミュレーションに入るのかということなので、

○鎮西部会長　computational modelがあると面白い。

○菅野委員　モデルを使って手術のシミュレーションはできるでしょうが、その前段階で、それを信頼してコンピューターモデルを使っていた問題ですね。

- 佐久間副部長 そうですね。それは先ほど大島先生がおっしゃっておられた、現状にどう一致しているかという問題と課題。
- 菅野委員 分かりました。
- 佐久間副部長 それは、鎮西先生、菅野先生と少しお話をしたほうがよいです。
- 鎮西部会長 はい。相談しましょう。厳密なことを言うとシミュレーションではないのでこのスコープではないのですが、ただ、computational modelであることは間違いないと思うので、そういうことをどこかで言及するかどうか。あと、最後の5章の辺りでトレーニング、あるいはユーザーコミュニケーションの辺りはどうしますか。
- 佐久間副部長 1つは、専門的に書いていただきたいところとしては、数値計算をするときの落とし穴についてと言うか、これは専門の方にとってみれば当たり前ののですが、気を付けるべき点と言うか、トレーニングと言っていますけれども、これはある意味でリテラシーの向上のようなところだと思います。その辺りについて何かあれば、特に書かなくてもよければ、これは医療機器評価に行ったときにこの点は危ないということを書いていただくのがよいのかと思います。
- 臨床的有用性を保証できる計算精度とは何かというのは、実はバリデーションに関わるもので、これは6の中でどのように議論するかということなので、これは個別の例が出ないと出てこない話です。それよりは、数値計算の落とし穴と言うか、気を付けなければいけない点です。よくやってしまうエラーがあれば書いていただくと有り難いです。
- 岩崎委員 岩崎です。よろしいでしょうか。私の名前が書いてあるトレーニングという所は、例えば、診断機器のCTやMRIでしたらスライスの厚さとか計測の測定条件等が計算における精度に影響することや、また、計算におけるモデル化でセグメンテーションやメッシュの数等が計算結果に影響を及ぼすとか、そういうところを書いたりすればよいという理解でよろしいでしょうか。それともどういうことを期待されているでしょうか。
- 鎮西部会長 すみません。今、そこを言われてみて完全に困ってしまいました。
- 岩崎委員 トレーニングという所と計算誤差を許容する考え方は別のところもあって。
- 鎮西部会長 違いますよね。どちらかという。非専門家である医療のユーザーの皆さんに、どこまでこういうことについて理解していただ

くかとか、そういうことだと思います。事細かに説明しなくてもよいと思う。どれぐらい不確かさが付いて回るのか、例えば、ここに簡単に計算誤差という言葉で説明したわけですが、誤差だけではなく、ほかの uncertainty などそういうものもあるという話が今日出てきたと思います。多分、あの話を臨床の方に全部言って、いろいろ違うという話をするのが本当に意味があるのかと思います。では、臨床の人に知ってもらいたい内容としてどういうことがあるかというところに最終的に持っていけばよいのかと思います。だとすると、これを工学の先生に書いていただくよりは、むしろ、臨床の方に見ていただいたほうがよいかもしれません。

○佐久間副部会長 今、岩崎委員がおっしゃった点は、実験データそのものにも、結構、ある種の誤差もあるとか、そういうときに使っていることをちゃんと意識してくださいということだと思います。先ほどのシミュレーション条件に実験結果を用いる場合、岩崎先生が指摘されていたように、そのことがシミュレーション結果に影響を及ぼすことなども指摘していただくことが良いと思います。それから、計算について言うと、これも前の報告書の時にも少し出たのですが、わけも分からず使ってしまったら、結果は出るけれどもその結果は正しくないということはよくあるわけで、先生方にとってみれば当たり前なのかもしれないですけど。これをユーザーとして見たときに、こういう点は少なくとも気を付けてやらなければいけないということがあれば書いておいていただくのがよいのかと少し思いました。

あと、先ほど鎮西先生がおっしゃっていた、こういうものを臨床科が使うときにどのように見たらよいかということは、実は先ほど芦原先生が、こういう曖昧性のあるものを二重に持つていくにはどうするかという議論とかなり似たところがあるので、ここをもう一回引っ張ってきて、こういうトレーニングが必要であるということを書いておくということによってよいのかという気がします。

○芦原委員 先生、あれでしたら、先ほど申し上げたところを、別に曖昧さということだけではないので、今のをここに持ってきて上のものを消していただくというのもよいかと思います。

○和田委員 和田です。チェックポイントという意味で、ここをまとめるのはよいことだと思います。ただ、今までの議論でないのは、評価と言っているものと予測と言っているものをごっちゃにしているかと。評価するためにはどういうチェックが必要で、予測にまで持つていくにはどういうところをクリアしなければいけないかと

いうところを、はっきりさせておいたほうがよいと感じはします。

○佐久間副部会長 そこはそのとおりだと思います。そこは最後に残っているのですが、バリデーションの所は実は昨日も審査部の方と話をしていて、多分、その辺りがポイントかなという話をしていたところですが。鎮西先生、これは結論としてどういたしますか。

○鎮西部会長 メーカーの目線で、ユーザーに対してどこまで何を言うべきかという話。あと、今までいろいろな所に出てきた曖昧さや数値計算そのものの限界のような話ということのラップアップとして、最後の(ア)でまとめとしてどういう問題、問題というよりは宿命ということ。あと、それを臨床に伝えるとしたら、どういう伝え方が望ましいかと言うか、そういう書き方になってくるかと思います。あと、(イ)に書いてある計算精度保証の話と、②に書いてある誤差範囲を特定して、その範囲内に収まるような数値計算というのは少し考えが違いますよね。これはそれぞれ別個に書きますか。別個に書いたほうがよいのでしょうか。あるいは、計算性能保証の話を中心に書くべきなのか。どうでしょうか。計算性能は、上のほうにはまだ出てきていないと思います。計算性能保証の話は、ユーザーコミュニケーションなのかという気がしないでもないです。

○佐久間副部会長 よく読むとね。どこに入れますか。

○鎮西部会長 入れるとしたら、例えば、4.最近の話題の①曖昧さの定量化と書いてある所があり、これは先ほど見直しましょうと言ったのですが、この辺りでいかがでしょうか。あるいは3.の辺りかなと思うのですが。

○佐久間副部会長 今の話でいくと、そこに書く内容を確定すると、実はこれだけの精度が必要だということがあり、数値計算で性能を保証するやり方としては、モデルをどのように選択する、あるいは、メッシュをどのように切るなど、そういうところの議論をするということでしょうか。そこに話を限定するというのでしょうか。

○鎮西部会長 はい。

○佐久間副部会長 そうするとその辺りは、中村先生、岩崎先生、書けるでしょうか。

○鎮西部会長 中村先生ではなく、岩崎先生では。

○佐久間副部会長 岩崎先生は、ある意味実験結果に対する、というかそういうものの曖昧な、こういうところにこういう誤差要因があるので気を付けなさいということを書いていただくということで。

- 岩崎委員 はい。
- 佐久間副部会長 中村先生は、シミュレーションを使うときに、こういうことに対してこういう気を付け方をしなければいけないということを書いていただければ。中村先生、いかがでしょうか。
- 中村委員 中村です。そういう考え方であれば少し書けると思うのです。やはり、一度書いてみないと分からないと思いますが、恐らく、書けると思います。書くときに抽象論で書けるか分からなくて、どちらかというとな具体的な例を挙げて、こういうときにはこういう考え方をしますがというような感じになりますけれども。
- 佐久間副部会長 それでよいと思います。鎮西先生、これでいかがでしょうか。
- 鎮西部会長 それでいきましょう。
- 岩崎委員 岩崎です。今のところで、例えば、計算の誤差は収束性などで分かりますが、計算も理論とモデル化によって成り立っておりますので、実際の現象との差が分からない場合があります。そういう所をちゃんと分けて、今の中村先生と併せて書ければよろしいでしょうか。
- 佐久間副部会長 はい、それでよいと思います。岩崎先生は、実験をしっかりやっけていらっしゃるので、例えば、実験データを使うときにもいろいろな誤差に、推定にしても予測にしても出てくる問題があるということ、先ほどおっしゃっていたようなことを書いていただければよいのかと思います。
- 岩崎委員 はい。ありがとうございます。
- 佐久間副部会長 先生、これで大丈夫でしょうか。
- 鎮西部会長 はい。
- 和田委員 和田です。もう1つ抜けているのは、生体现象、生命現象ということで、物理現象と生物学的な現象が入り交じっているわけですが、そのすみ分けを曖昧にしたまま進んでしまっているように思います。
- やはり、医療機器開発にしても生体の体内の現象にしても、どこを物理現象として見て、どこまでが物理現象として表現できるか、どこが生物学的に、現象論的にしか説明できないかということのすみ分け、完全には分離できない相互作用の部分もあるのですが、その物理的に表現できているところのはっきりしないと、評価ができないかも知れない。
- 医療機器の開発、デバイスの開発は、結構、そこに物理的な要因のほうが強い場合が多いのです。応力解析にしても流体解析にしても、それを体内の中に入れるとよく分からないという問題に

いつも陥るわけで、まず、どこまでが物理的なモデルで表現できると考えているかというところを問う所をはっきりさせておく必要があるかと思います。

○佐久間副部長 そこはある意味で、今日、和田先生が書かれたものは物理ですね。

○和田委員 そうです。そこは完全に物理だと思います。

○佐久間副部長 3の①ですね。3の②で少しそういうものが入ってくるわけですね。3の①と②の間に、和田先生、今の所で物理とこういうことを組み合わせるときに、1つの境界があるのだということを1~2枚で書いていただけませんか。そうすると、その所と、実際高木先生が超音波でやったときに伝播するというのを考えたときに、生体上の組織の不均一性ということがあると。芦原先生だったら、例えば、同じ心臓といっても年齢によっても違うということがあります。そういう部分があるのだということが、その考え方に1つギャップがあるのだということを書いておけば良いような気がするのですけれども、いかがでしょうか。

○和田委員 分かりました。自分で言うのもあれなのですが、ちょうどやっていたという。そこはあったほうがよいかと。

○佐久間副部長 確かに、そのとおりですね。これは曖昧にしてきたのですが、このモデルは、結局、先ほど和田先生がおっしゃっておられた物理的な話と、経験論的に作っている話など、そういうものとの境界のようなものが少しあるのです。そこが前回やっていた数値解析とは違って、それから、恐らく、具体名を言って申し訳ないのですが、■■先生がやっている■■■■■■■■も、実はそこに入っているものは、結構、実験事実。

それから、先ほどの所でおっしゃっていた実験データを用いながらモデルを作っている。ただし、このモデルの作り方は、結構、物理的に妥当だというところがあるところが、すごく曖昧になっているところです。お手伝いをしますが、そこを少し。

○和田委員 分かりました。了解しました。

<全体構成について>

○鎮西部会長 これで大体、一通り見てきました。あとは、一番最後のバリデーションの所は、私と佐久間先生とでこのレポート全体をまとめる形で審査部の方とも相談しながら進めていきます。

○佐久間副部長 それでは、今、1、2分で言います。医療機器に関する数値シミュレーションとしては、昨日少し議論しておりましたが、まだ

十分に練り切れていないのですが、①医療機器の設計段階での応用、②医療機器評価の段階での応用、③医療機器機能の実現手段として、これはハートフローとかそういうことです。②は評価ということで、共同評価とかそういうところだと思います。①はこれで大丈夫かということです。①については、審査では関与しない。②、③は最後に関わる部分になるということで、この辺りは多分クリアに分けていくことだと思います。

もう1つは、これはシミュレーションが真実に近いかどうかという議論をしがちなのですが、これは医療機器の評価における目標となる指標を機能評価を行える程度に推定できているかどうかということが問題なので、そこをはっきりさせるということが重要だと。そこがどこまで現実を再現しているのか。どこまでというのは、この視点から出てくると。例えば、菅野先生がおっしゃっていた、強度評価があって破壊強度と合わなくてもよい。ただし、応力集中化が高いと言われていた所が壊れるならよいけれども、集中していないと出てきた所が壊れているということであれば実験とデータが合っていないということですから、そういう考え方を少しまとめていくのかということも議論していました。ですから、今日あったのですが、数値シミュレーションと実験結果は完全な一致を求めているわけではなくて、そこはきっとバランスを含めて、それをしっかり医療機器の評価に使えるかどうかという議論をまとめていくことだと思います。

もう1つは、先ほど材料の物性値などが限られていたもので、そういうものをどのように定めたかということについての根拠です。これは実験なのかもしれないし、もしかすると、これは先ほど言っていたヒューリスティックのアプローチもあるかもしれないし、そこがあると。ですから、それが触れたときにどうなるかというのは不確かさの議論にもなる。これは和田先生が、シミュレーションは、ある意味でデータとモデルが集まって結果を出してくると。その両方の妥当性をちゃんとやらなければいけないということ、ちゃんと書くということなのかなということもまとめるべきという議論をしていました。

あと、実験結果との整合性を検討する場合に、多分、どの程度のことならば外挿や補間がよいのかということです。その辺りのことについてまだまとまっていないのですが、実際には、多分、どう考えてもこれは妥当だということは、今まである意味で、ある種、感覚的なところもあるし、ある種、経験的なところもあるの

ですが、そういうところをどのようにまとめるのかということは、これから深めていきたいと思います。今日の議論を聞いていると、多分、こういう形でいくのかということを考えていたというところでは。

あと、最後の所でおっしゃっていた、結局、シミュレーションモデルは物理法則に加えて実験的事実からモデル化を含んでいるところがある。この辺りで、実験のデータがどこまであるかというときに出てきた議論は、モデルを作る実験データが本当にその病態を表しているのかどうかという説明が欲しい。その辺りをちゃんと書いておくということをしておくべきかということも議論しておりました。まだ十分に言えていないのですが、その辺りが出てくるかと思っています。

あと、最後、医療機器として数値シミュレーションの手段で使われているものの医療機器評価は、基本的には既存の医療機器と変わらないだろうと思います。ただ、そのときにそれをどのように利用するのか、そのソフトウェアが何を標榜するかによっても、多分、変わってくるということはちゃんと書いておかないといけないだろうということを、審査部の方と十分議論できていないのですが、今日大体やったところではこういうことが出てきたということです。この辺りを少しまとめていきたいと思っています。

- 鎮西部会長 ありがとうございます。
- 佐久間副部会長 審査部の方、もし私が誤解しているところがあれば後で言っ
ていただいてもよいですし、今でも発言していただければと思
います。
- 石井医療機器審査第一部長 特にありません。ありがとうございます。大丈夫
です。
- 佐久間副部会長 以上です。

<その他>

- 鎮西部会長 ありがとうございました。あと、事務局から、今後の予定につ
いて説明してください。資料はありますか。
- 事務局（瀏岡先端技術評価業務調整役） 資料はございません。先生方に執筆
していただく部分の締切ですが、一応、1か月後ぐらいで設定した
いと思っており、次回の専門部会の関係もありますので、9月15
日(火)と思っております。いかがでしょうか。
- 佐久間副部会長 芦原先生や分量の多い先生がいますが大丈夫でしょうか。
- 芦原委員 とても大丈夫と思えないのですが、一応、設定しておいてくだ

さい。数日遅れるかもしれません。

- 鎮西部会長 大変なのですが、9月15日(火)までということです。この後は、執筆に当たって迷った点などに関して、メールベースでどんどん鎮西と佐久間先生宛てにコミュニケーションしていただければと思います。佐久間先生、それでよろしいでしょうか。
- 佐久間副部長 はい。
- 鎮西部会長 事務局、次回開催についてお願いします。
- 事務局(澁岡先端技術評価業務調整役) 次回は、10月6日(火)の15~17時を予定しております。
- 佐久間副部長 結構この分野は非常に多岐にわたって深い議論になってしまうので、場合によると2時間では足りないかもしれません。
- 事務局(澁岡先端技術評価業務調整役) 予定を再設定しますか。
- 鎮西部会長 今日やってそういう感じがしました。これは全然終わらないので、できれば3時間にしたいのですが、いかがですか。
- 佐久間副部長 一応、2時間をベースにしておいて、足りない可能性もあるということで、それで、時間の都合の悪い先生とは早めに議論を進めるといってはどうでしょうか。
- 事務局(澁岡先端技術評価業務調整役) Web会議の設定はこちらで長めにできますので、2時間を基本で考えていただいて、実際長めに行うことも可能です。
- 佐久間副部長 延ばそうと思えば3時間や4時間になりますので、2時間でやるということを目指するというので、鎮西先生、いかがでしょうか。
- 鎮西部会長 はい。
- 事務局(澁岡先端技術評価業務調整役) あるいは、15時からではなく14時からなど始める時間を早めるということもできます。
- 鎮西部会長 それは、先生次第です。
- 佐久間副部長 それは事務局で調整していただければと思います。
- 事務局(澁岡先端技術評価業務調整役) それでは、事務局で伺った上で調整致します。
- 鎮西部会長 ありがとうございます。今日、用意した議題はここまでです。皆様に大体、どういうことを書いていただければということは伝わったのではないかと思います。あと、ほかに何かフォローすべきことはございますか。事務局、私が言い忘れていたことはありますか。
- 事務局(澁岡先端技術評価業務調整役) 特にございませぬ。

<閉会>

○鎮西部会長 では、大幅に時間超過いたしまして大変申し訳ございません。やはり、最初のほうでもっと巻いておくべきでした。今日、大体、先行で書いていただいた先生方の原稿を見て、我々もどういうところがポイントになるかということが非常にクリアになったように思います。宿題として、credibility、あるいは、inaccuracy、errorという辺りについて、私は余所の世界ではどうなっているかということについて前にも調べたことがありますので、それを皆さんにお示ししたいと思います。その他、宿題事項については、早めに議事録などを見て先生方にフィードバックを掛けようと思いますので、よろしく願いいたします。では、大変長らくになりましたが、第4回コンピューターシミュレーション専門部会を終了いたします。ありがとうございました。

○事務局（浜岡先端技術評価業務調整役） ありがとうございました。