

第5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10月6日(火)

14:00～

場所 ウェブ会議

<開会>

○鎮西部会長　定刻となりましたので、第5回コンピューターシミュレーション専門部会を開催します。本日は、お忙しい中、ありがとうございます。まず事務局から、委員の出席状況の報告、資料の確認をお願いいたします。

<委員出席状況報告及び配付資料確認等>

○事務局（澁岡先端技術評価業務調整役）　それでは、委員の出席状況を申し上げます。当専門部会は13名の委員で構成されています。現在、10名の先生にWeb上で御出席いただいています。遅れて御出席の連絡を頂いているのは、菅野委員と高木委員です。庄島委員に関しては、まだ御出席いただけていない状況です。

次に配付資料の確認をさせていただきます。議事次第、資料取扱区分表、資料1、資料2、参考資料として委員名簿です。資料に不足があれば、事務局まで御連絡をお願いいたします。

次に、資料取扱区分表を御覧ください。資料は内容に応じて分類して、それに応じた対応を取ることとしています。資料1については、取扱注意としていますので、厳重に保管いただき、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。

今回もWeb会議ですが、通信状態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、通常はミュートの状態としていただき、発言する際にミュートを解除してください。発言が終わりましたら、再度、ミュートに戻していただくようお願いいたします。

また今回、Webの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があるかと存じます。この点、先におわびいたします。よろしくようお願いいたします。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（執筆分担統合版）の確認>

○鎮西部会長　ありがとうございます。では早速、本日の議題に移りたいと思います。部会長の鎮西です。執筆分担を決めて、その後、御提出いただいたものについて、つなぎ合わせたものが資料1となっています。本日は、皆様がこれを貫徹しながらやっている、また時間が足りなくなると思われます。御執筆中に気が付かれた点、

特に定義や使い方を明確にすべきキーワードの有無、それから、書いていて迷った部分を中心に、1項目当たり長くて5分、できれば3分以内で御説明いただきたいと思います。また、既に第4回専門部会の時に御説明いただいた部分については、今回、改めて触れていただく必要はありません。では、早速ですが、私の担当からいこうと思います。

○和田委員 鎮西先生、すみません。和田ですが。今日15時以降は講義があるので、15時までしか参加できません。申し訳ないです。

○鎮西部会長 和田先生の他に、今日、大島先生は先に退室されるということですね。

○大島委員 はい、すみません。

○鎮西部会長 まず、大島先生と和田先生に先にやっていただくという形にしましょう。それでいかがですか。

○光石委員 すみません、私もできれば15時前にお願いできると有り難いと思います。

○鎮西部会長 はい、承知しました。まず全体をだだっを見ていこうと思いますので、資料1についてスクリーンシェアをします。まず、全体構成は冒頭にあるとおりです。

「はじめに」の部分は、ほとんど変えていません。

2章の①に、用語解説と言いますか、定義といったものを付けています。ただ、これは定義がないほうがよいのかなということで、後日、これはこのレポートで使われている用語の解説ということで、この定義という言葉をちょっと取っておきたいという気が最近しています。今回は間に合わなかったのですが、前回、話題になった信憑性と信頼性については、用語として追加することを提案します。

その後が2章の②で、この部分は高木先生が担当されている内容になります。学部生向けでお願いしたのですが、工学部の学部生向けで出てきたような気がします。一応、この部分はまた後ほど高木先生にお話を伺います。

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いうことで、ここでは使用例の紹介、医療機器そのものに数値計算が用いられている例、また、評価に用いられている例ということで、数値計算が医療機器そのものである場合、Heart Flowの例ということで、庄島先生に頂いています。これについても、また後にします。

続きまして、評価に用いられている例として、菅野先生からFEA

解析。これも前回、見ていただいています。

○芦原委員 今回、その原稿を出せておらず、申し訳ございません。また、原稿ができたらご確認をお願いします。

○鎮西部会長 はい。それから太田先生より、④として海外事例です。太田先生が ISO 規格の様子、山田先生が ASME V&V の話、それから鎮西が FDA 及びヨーロッパでの様子を記載しています。

⑤は数値計算科学の最前線ということで、数値シミュレーションのベリフィケーション手法の学問的な立場からの整理です。

続いて 3 章、医療機器応用で想定されるシミュレーションの分類で、①が古典的な物理シミュレーション、②がシステムズバイオロジー等について。ここはちょっと後になっています。③がヒューリスティックな方法。④シミュレーションの精度、妥当性のレベル分類で、芦原先生からはまた後ほど頂くことにします。

4 章が数値計算科学とその活用に関する最近の話題です。①曖昧さの定量化。実験等への組合せということで原稿を頂いています。実験（動物実験）にも限界があるということで、工学的視点及び医学的視点から原稿を頂いています。さらに、精度保証付き計算に関しては、他の所で述べていることを集めようということになっています。計算誤差と V&V。

②としてシミュレーションの医療機器応用における課題で、使われ方の分類、非臨床性能評価における応用上の課題。

5 章はユーザーコミュニケーションということで、岩崎先生から実は原稿を頂いているのですが、この編集に間に合わなかったので別扱いになっています。それについては、また後で岩崎先生にお願いしたいと思います。それから、数値計算の曖昧さの受容ということで、和田先生。今、頂いている原稿はこのとおりです。

この後ろにバリデーションの話が付くわけですが、鎮西と佐久間先生でディスカッションをされていて、実はまだ終わっていません。大体、こんなものかなというところできています。今日、また後ほど時間があったら紹介したいと思います。

では、まず和田先生と大島先生で、どちらの先生に先にお願ひしましょうか。大島先生にお願いしてよろしいですか。

○大島委員 大島です。本日の部分は、光石先生と一緒に書かせていただいた、3 の医療機器応用で想定されるシミュレーションの分類の③ヒューリスティックな方法、機械学習との融合になります。ページ数にしますと、1180 行、35 ページです。光石先生と一緒に書かせていただいたのですが、なかなか悩ましいところで、何を書いた

らよいのかなということ、随分迷いました。構成としては、最初、光石先生に書いていただいていますので、もし光石先生、差し支えなければ最初の部分についてお願いします。

○光石委員

ちょっと鎮西先生と話す機会があったときに、こういうことを書いてほしいと言われたので、正しく理解しているかどうか分からないのですが、一人で書きましたということです。まず、ヒューリスティックな方法、機械学習との融合ということで、第1パラグラフは、AIでもいろいろな手法があると思うのですが、この手法をいちいち書いていくと結構長くなるのと、それから、2017年にAI専門部会がありまして、その中で「AIを活用した医療診断システム・医療機器等に関する課題と提言 2017」をまとめましたので、その中でAIに関する非常に基本的なことの記述がありますので、その文献をリファアーするという形で、AIについては非常に簡単というか、ほとんど何も書いていないのですが、書いています。

第2パラグラフと第3パラグラフですが、AIの中でいわゆるサポートベクターマシンで状況を分類する方法があるのですが、その辺りについて書いてほしいと鎮西先生から依頼されたとは私は理解しました。例えばの話なのですが、骨を切除する場合ということで、ストライカー社のMakoというのがあります。これは半自動で、医師が動かしたように動くということで、制約条件というか、拘束がかかっている切りすぎないようにといったことや、平面を実現するといったことが可能になっているわけです。そのときに例えば、切除温度なのですが、いろいろなパラメータがありますが、このときのパラメータの設定は、本来であれば、物理モデルを作ってシミュレーションで計算できるわけなのですが、そのパラメータできちんと整理して、データを取って、その後をAIでもって例えば50度以下になりますとか、50度から70度の間、70度以上になりますといった、そういう方法が可能といったようなことについて書かせていただいているということです。これが、鎮西先生に書いてほしいと言われたものに合っているかどうかという確認をさせていただければと思っています。私が書いたのは、1205行目までです。

○鎮西部会長

ありがとうございます。

○大島委員

私から引き続き手短かに。私も前回のときに、割とエンピリカルなモデルでも結をどうするかということで、機械学習が行われていることの紹介でよろしいでしょうかということで、一応、そう

いうことでまとめています。光石先生が比較的、骨とかなので、私は血流シミュレーションについてのヒューリスティックなものと、エンピリカルな形に対しての機械学習をやっていくことで、まとめています。ここで取り上げた例は2つです。1つは、いわゆる Heart Flow です。Heart Flow 自体も、今、機械学習を導入していますので、ただ、あまり参考文献がないので、1つ、2つ挙げさせていただきます。

後半の 1216 行からは、いわゆる狭窄によって起こる圧力降下、プレッシャードロップに関しては、いろいろなモデルが提案されています。一方で、これは非常に3次元性が高い現象なので、3次元解析を行うことが通常なのですが、そうすると非常に時間がかかりますので、そこに式で書いてあるようなモデルを導入しているということです。ただ、この式自体がパラメータがありますので、そのパラメータ同定のために機械学習を行っているという例がありますので、それを取り上げています。

光石先生と同じで、このような形でよろしいでしょうかというところを御意見いただけたらと思います。私からは、以上です。

○鎮西部会長 ありがとうございます。パラメータ同定をしたときに、マシンラーニングとか機械学習のモデルは、どこに入ってくるのでしょうか。パラメータを決める計算の中に入ってくるのか、それとも出てきた数字を、例えばふるい落とす、あるいはまだ収束していないとか、そういう判定に使っているのでしょうか。

○大島委員 基本的には、ちょうど今、画面に出ている 1220 行目です。この ΔP を、形状をパラメータ化して出すというように機械学習を使っていて、その際の教師データとして、3次元のシミュレーションを使って教師データを作るとい、いわゆるデータ駆動となります。そういう形で、 ΔP を出すということが最近行われています。

○鎮西部会長 ありがとうございます。どうでしょうか、まず、和田先生もあと 20~30 分なので、先に和田先生にお願いしてよろしいですか。

○和田委員 今回は、一番最後のリテラシーの所の担当になっていたと思いますが、私も前回の議事録を修正しながら何をしゃべっているのかという中で、このリテラシーの所の担当が決まっていたのですが、曖昧さというのがどこで生まれるかということ、やはりシミュレーションで曖昧さということ、モデリングの所でいろいろ生まれるのかなということで、物理モデルと生物学モデルの違いを一応書いたつもりです。

物理モデルというのは、皆さん御存じのとおり原理に基づいて

構築されている数理のモデルなのですが、ただ、現象から決めなくてはならない物性値であるとか境界条件というものが含まれますので、全て理論で表現されているわけではなく、そこに現象論的なパラメータを含めるといった問題も含まれる。ただ、現象の本質はその普遍性で理論的に決められているのですが、そういった境界条件や物性値で個々の現象の特性が決まるという、そういうスコープになっているかと思います。

工学の問題では、普遍性よりかはそういった個々の境界条件の問題であるとか、扱われている場合が多いので、多分、今回の生体シミュレーションへの応用という意味では、そこに近いのかなという感じがしています。下に書いていますが、応力・ひずみ関係とかは、よく出てきますが、これは理論的に決められているわけではなく、実験でパラメータを決める。もちろん、原子論や素粒子論とか、そのような究極の物理モデルまでいくと、それを理論的に作るということもないことはないのですが、いわゆる我々が扱っているようなマクロな物理系のモデリングということになれば、個々の現象も入ってくる。そこが多分、生体に応用したときにこんがらがるところです。これは後で説明しますが、現象論的にしか表現できない生物モデルを組み合わせたときに、同じように現象から決めないといけないのではないかというところで、埋もれてしまうところなのですが、あくまで物理的な法則が成り立つように作られているところは認識すべきだと思います。

もう1つややこしいのは、そこに出てきた結果が、これも全て理論的に評価できるかというところではなく、接触や摩耗、破壊の問題、よく出てくるのは、今回も出ていると思いますが、ものが壊れるという、こういった問題は、出てきた応力やひずみとかから実際の現象と対応させて、評価しなければいけないので、そこも理論的に決められないというところも含まれているということ。ですから、物理モデルというと、理論的指向が強いのですが、所々でそういった現象論的評価が入るということ。

下の生物学モデルというのは、いわゆる実験事実、エビデンスを集めて、それを論理的につなぎ合わせて現象を解明する。ですから、何か物質が作用するからこうなる、物質がこう動くからこうなるというような説明をするのが、生物学的なモデルだとは思っています。だから、現象でないといふと説明できない、そういったものが多くあるというのがこの分野かと。ただ、分子生物学とかも原子、分子の世界まで入ってくると、普遍性が見いだされてきますので、

分子生物学や生命科学というのは、そういうことです。

一般には、その計画だったら、そういった普遍性が見いだせないから、いろいろ現象論モデルとか、あるいは経験則などを使う。特に臨床の分野、医学の分野ではそういった経験則が普遍性ということを表すということで、個々の現象を理解する。ただ、もう少し物理的な要素を含んだのが生理学モデルで、物理的な要素を非常にシンプルにして取り入れて、現象を理解する。これを集中化や低次元化されたモデルも含まれるかと思いますが、ある程度、連続の法則や保存則とかを入れて、観察されるものを説明する、理論的予測を入れて生物学モデルを理解するといったものがあります。

最終的にそれら2つを合わせて使うのが、生体シミュレーションということになるのですが、物理的要素のところはしっかりと物理的理論で説明できるかということを追及しないとイケない。現象を再現するというので、その検証が行われているのだろうと思います。ところが、生物学モデルは現象論的に作られたものなので、これでシミュレーションしてありましたというのは、あまり説得力がないように思います。前提条件で結果を導けるようなものになるので、そこはちょっと注意しなくてはイケない。これを2つ合わせて、物理的な法則性も崩れてしまって、前提条件から現象が起こるといようなシミュレーションになってしまうと、これがいわゆる意味のないシミュレーションということ。やはり物理的に説明しようとしているところは、物理的背景は何か、それがしっかりと表されているかという検討が必要です。現象論的に生物学的な要素のところは、その前提となる実験エビデンス、その信憑性が何かということをはっきりさせる。こういった評価が必要で、シミュレーションしたら合いましたというだけでは、なかなかそこがごまかされてしまうかなと心配を持っています。以上です。

○鎮西部会長 ありがとうございました。まず、エンピリカルの所から、コメントのある先生はいらっしゃいますか。

○佐久間副部会長 すみません、佐久間ですが、質問させていただきたいと思いますが、先ほど鎮西先生が質問されたこととちょっと類似なのですが、最初の光石先生のご説明の中で温度の所ですが、温度のモデルの数値計算に関して、どのように機械学習的なことが関わることについてフォローしきれなかったのですが、どのようなことでしょうか。

- 光石委員 物理モデルを使えば、本来であれば計算できるわけなのですが、複雑な計算になりますが、それをやることなく変化させたパラメータとしては、計算に本来使用されるべきであろう、そのパラメータでもって多次元空間になりますが、その中で実験をやって、その結果を基に、ベクターマシンで超平面になりますが、それで分類しようという考え方があるのではないかということです。
- 佐久間副部会長 分かりました。そうすると、ここでは数値解析をしているわけではないということですね。
- 光石委員 そうですね。
- 佐久間副部会長 分かりました。その次の大島先生の所は、一方でモデルがあって、モデルの中のパラメータ、この例では形状であります、数値計算をするときに形状に関して幾つかパラメータを調整しなければいけないのだけれども、まずは経験に基づく知識を活用して形状を決定する部分を機械学習的にやると理解すればよいのでしょうか。数値モデルがあって、それで学習データを作るといふところの関係をもう少し教えていただければと思います。
- 大島委員 もともとは、原稿にあるように、実験から圧力の降下、いわゆる圧力損失の式を実験 (Empirical) 式としてモデル化しています。更にモデル式を、様々な実験を重ねて改善しています。その式に対して、現在は機械学習を通してデータ駆動的に 3 次元計算を行う、例えば、形状パラメータを変化させ、各形状に対して 3 次元計算を実践し、形状と計算結果の関係を機械学習させる、そういうプロセスとなります。
- 佐久間副部会長 分かりました。数値計算を行う際に、実験である程度明らかになっている部分に基づいて数理モデルというものができているわけですが、実験を行うという代わりに、確立されたモデルに基づき複雑な負荷の大きい数値実験を様々な条件を変えてデータを作りながら行い、実験データと両方を使いながら機械学習を活用し、効率良く目的の変数の値を推定するというアプローチが出てきている、そういうイメージですか。
- 大島委員 そういうことです。おっしゃるとおりです。例えば頸動脈とかでは、比較的層流計算ができます。乱流を考えなくてもよいような場合には、頸動脈狭窄において数値解析を使って参照データを増やそうということです。ですので、実験をする代わりに、おっしゃるように、数値解析の実験を行って、一方、機械学習用のデータを作成し、機械学習で学習するということになります。
- 佐久間副部会長 ありがとうございます。先ほど、光石先生の所は、これは純

粹に AI が数値計算に代わることができるといったような、そういうものだという事ですね。光石先生、そういう理解でよろしいですか。

○光石委員 はい、そうですね。

○佐久間副部会長 そこに何か数値計算が入ってくるような、例えば、非常に簡便なケースによって数値計算結果と比較をするということではなく、あくまで実験データというものを学習させているということで、実験するときに数値解析的な知見が入ってくるわけではないということよろしいですか。

○光石委員 その計算はしていないのですが、ただ本来であれば、使うべきパラメータで空間を整理しています。

○佐久間副部会長 そういう意味では、数値計算を使うことで、重視すべきパラメータがある程度同定されてきて、これらをピックアップするとか、そういうところでは数値計算の活用が考えられるわけですね。

○光石委員 そうですね。

○鎮西部会長 あとは、例えばそのサポートベクターマシンの妥当性を評価するときに、数値計算で裏を取るとか、そういうことは意味がありますか。さすがに実験でないと、裏を取ったことにはならないですよ。

○光石委員 できなくはないとは思いますが、それがかなり面倒くさいというか、やりにくい。

○佐久間副部会長 数値計算が複雑になるときは、このようなアプローチも実は出てきているという状況ですか。

○光石委員 そうですね。もともと物理モデルがあって、それで計算できないことはないのですが、かなり面倒なので、大変なので、そうであれば、いっそのことと。ただ、どういうパラメータをもって空間を構成するかは、やはり数値モデルで使うべきパラメータで議論するのが正しいやり方ではないかなと思います。

○鎮西部会長 佐久間先生、どうでしょうか。

○佐久間副部会長 多分、今指摘されたような整理をすべきではないかと思えます。数値モデルというものがあっても、解けない場合に、AI を使う手法が出てきているということなのだけれども、ただし、結局、機械学習はどうやってデータを集めるかということが結構重要で、そのところを考える上で、数値計算の考え方がベースになるということであり、今、光石先生がおっしゃった、数値モデルの中でどういうパラメータが重要なのかということと同定するというアプローチがあるかもしれないということが、指摘され

たのだと理解しました。しかし大島先生に確認ですが、逆に非常に複雑なものについては、計算するための負荷が結構重いのではないかと思います。

- 大島先生 そうです。おっしゃるとおりです。特にこのような圧力損失は、剥離によって生じるので、剥離部の計算を正しく把握するためには、やはり3次元計算をしないとイケないです。速度場を捉えることのできる十分なメッシュ分割を行った場合、多大な計算量がかかるので、それを例えば機械学習をすることによって、3次元性の強いところは、 ΔP というものを数字として得てしまえば、剥離を捉えるための3次元計算をしなくても使えるということです。また、このような圧力損失が起こるところは、狭窄部分など比較的起こる場所が分かっていますので、そういうところに使うことによって、3次元計算という非常に重い計算をしなくても、よいのではないかと、そういうことが最近、計算手法として用いられるようになってきているということです。

- 佐久間副部会長 今の点が1つ、ここで指摘されていることだと思っています。現象として、複雑な現象を計算の状況でできるのですが、ただそれを現実的な応用の段階で、有限の計算コストの中でやろうとすると難しい。そのときに、その制限的な環境をなくするためのパターンマッチングとして、AIという選択肢を使って、目的とするプレッシャードロップを正確に出すということが、事象としては出てきている。そういうことを指摘されているということ、まず感じます。

- 大島委員 佐久間先生、まとめていただいてありがとうございます。おっしゃるとおりです。

- 佐久間副部会長 もう1つ伺いたかったのは、こういうときに、先ほどの和田先生の議論と少し関連するのですが、和田先生がおっしゃっていた物理モデルというのは、比較的構成論的にできていて、けども、物性値やいろいろな境界条件とかを定める。そういうものを定めるときに、例えば古くはCTで骨のヤング率を求めるとか、そういうことは実験室でやりますが、そのようなところでいわゆる実験的に、パラメータに関するマップができているときに、専門家が経験に基づきそれを活用して数値計算を行うような場合に、機械学習のようなものを入れるということがあり得るということだと思います。その辺りのところ、専門家知識のようなものが活用される部分をAIで置き換える、そういう動きはあるのでしょうか。

○大島委員 大島です。血流解析では、多分、まだいろいろと考えられていて、不確かさをある程度考慮することによって、医用画像が持つ不確かさのために deterministic に関係が求められないので、その不確かさを含めて総括的に考えましょうという傾向にいつているように思います。

○佐久間副部長 ありがとうございます。パラメータを定めるときに、1個1個積み上げて考えるのではなく、データだけはあるから、それを機械学習に与えてしまうと、例えばその関係が比較的安定して、良いパラメータ設定ができるとか、そのようなアプローチという理解で良いでしょうか。

○大島委員 そうですね。ある意味その物理モデルに基づいて計算をして、そこから出てきた計算結果に対して不確かさ解析を行うため、シミュレーションに対する感度解析ができます。感度解析で計算結果に影響を与える主要因を検証することができます。例えば、感度解析の結果により、影響度の大きいところを精緻化して、モデル化することによって、どれくらい精度が向上するかということで、モデルの影響というものを評価することができます。まだ今は、こういう不確かさ解析を含めて機械学習や AI を含めた、まだ始まったばかりです。今の状況としては、前に申し上げたような形で、データ駆動型で、アルゴリズムによっていわゆる物理計算をして、感度解析をしながら動物実験を補強するような形で使われているかなと思います。

○佐久間副部長 ありがとうございます。

○鎮西部会長 大島先生も和田先生も時間がないと思いますので、和田先生のトピックにいきたいと思いますが。

○大島委員 よろしく願いいたします。ありがとうございました。失礼します。

○鎮西部会長 和田先生のお話なのですが、リテラシーという点で言うと、多分、話を伝えるべき相手が複数いるのですが、最終的なユーザーである医療従事者、特にドクターに対して、何を伝えていくかというまとめ方があると良いのですが、これはどうでしょうか。例えば、これは生物学モデルというか、むしろこの辺りの事情は、ドクターが、今、皆さん分かっていると。むしろ彼らが知らないというか、あまり familiar ではない部分として、物理モデルとかの話になってくるので、物理モデルは何か偉そうだと言っているけど、境界条件や個別のパラメータを決めるのは、結局計測だからという、その辺りの話をするのかなと、すごく単純な考え方で

すが。佐久間先生、これはリテラシーと言っても、そんなにここでそういう議論を深くやっていないので、あまり偉そうなことは書けないような気がするのですが。

○佐久間副部長 私は「ユーザーコミュニケーション」というタイトルがよいのかという疑問があります。これを使用する人の対象を医療従事者と言われていますが、もう1つのユーザー層は逆に生物学モデルというものをよく理解していない、医療機器設計者ということがあると思います。ここで言っているのは、恐らく他の分野から見たときに、物理モデルに関して、全てここまで分かっているかどうか、同じエンジニアといっても理解が必要かどうかは分からないところがあるので、そこを今、先生がおっしゃったような、例えばユーザーコミュニケーションというリテラシーという言葉で、数値計算を応用する上で考慮していくべきことをまとめておくことがこの部分であるなと思います。今、鎮西先生が指摘された、また、和田先生がここに書かれたように、物理モデルといっても、物理というと非常に構成論的にできていることもあるかもしれないけれども、それはレイヤーによってかなり実験的なものも入ってくることもある。究極的に第一原理が出てくると、多分、かなりのところまで構成論的にモデル化できるのだけれども、そこまで行くとかなり膨大なモデルとなるので、その部分をおっしゃっていたのかなと思います。その段階でという話が、物理モデルの粒度と言いますか、そういうものがどこまでいっているかということ、ちゃんと意識して使わないといけませんよというリテラシーだと思います。

もう1つ、先生がおっしゃっていたのは、モデルができてパラメータによって結果は変わってくるので、かなり実験や経験とかで対応するところがあって、最後は和田先生が御指摘されていた、結果が合ったからOKということではないよねというところを指摘し、どのような点を気を付けないとOKと言えないのか、そこが少しまとめられているとよいのかなという気がしましたが、和田先生、いかがですか。

○和田委員 そのとおりですね。ちょっとこれに最終的なまとめを書こうと思っていて、そこまでいっていないところが、今、御指摘のところだと思います。物理的に説明しようとしているモデルを入れているのに、例えば連続の式とか保存則が成り立っていないとかという場合が多いです。結果が合えば良いということになって、そこはごまかされているところもある。ですから、もともと何を表

そうとして、どこがちゃんとできているかという評価と、最初の目的が対応するようなシミュレーションの評価の仕方をしないとイケないのではないかということかなと思います。例えば外付け医療機器とかは、物理的な要素が多いので、恐らくそれは完全にとくとあれですが、9割方物理的なモデルで表現されないといけないでしょう。体の中に入れて生体と応答するというようなところは、unknownなところがあって、生物のそういった生体応答のところのモデリングで入れなくてはイケない。そこを作者が認識して分けて、この部分はちゃんとできています、そこは生物学モデルで確率を見ているということを、ちゃんと評価しないとイケないかなと思います。

○佐久間副部会長 先生の御説明を伺っていて、ちょうど鎮西先生と評価というところで極めて似た議論をしていたものですから、恐らく後半の生物学モデルは、ベースとしては、やはりいまだ生物学を記述するニュートンの方程式やシュレーディンガーの方程式のようなものはないので、だから実験データに基づくのですが、一部そういうところをしっかりとした物理化学的なモデルが出てきて、それがどういうレベルで入っているかということも、ちゃんと意識して使いましょうということなのだろうなという気持ちで聞いていました。

○和田委員 そのとおりです。生物学モデルを使っても、結局エビデンスがないと、実験ベースで誰かが論文で言っているというけれども、そもそもエビデンスが何もないということも多々あるので、そういうことにならないようにしなければイケない。

○太田委員 太田です。よろしいでしょうか。これは確認ですが、5.①(イ)のタイトルに数値計算の曖昧さの受容とありますけれども、数学モデルの曖昧さもこれで良いのか、数値計算で良いのか。鎮西先生が書かれた用語の解説に基づくと、これは数学モデルなのかなと。いかがでしょうか。数値計算と書いてあるのですが、数値計算というのは数学モデルと数値解析の両方を含んでいるのですけれども、和田先生が書かれたのは数学モデルの曖昧さなのかなと、ちょっと思いました。

○和田委員 すみません。私はあまりそこを意識せずに書いてしまっているので、数値計算の曖昧さというのは、ちょっとおかしいですね。ここには数値計算の曖昧さを生む、もっと根源のモデルのところの話を書いたので、ちょっと変えなければイケないです。

○太田委員 分かりました。

○鎮西部会長　そうですね、全体のまとめ方としては、今、出てきたような話を少ししていただく感じになるのかなと思いますが、佐久間先生、それで良いですか。我々の担当部分とのオーバーラップは出てくるかもしれないのですが。

○佐久間副部会長　オーバーラップが出てくるとは思いますけれども、これは同じ議論が繰り返し出てきても仕方がないと思います。これは、リテラシーというのは多分、この数値シミュレーション、そういうものを使う上での心構えみたいなものですね、そこにある背景の理由について、こういう性質のものなのだから、こういうふうに使いましょと。そういうことを御説明いただいているのかなと思いますので、そんな形でまとめていただくとユーザーリテラシーという、リテラシーという言葉が良いかどうかもう一回考えないといけないと思いますけれども、最後、まとめるに当たって考える必要があります。多分、前半からずっとそういう話を、結構、細かくしてきているわけですね、どこに使うとか使う場面に基づいて、先ほど和田先生も御指摘になっていましたが、そこに必要なレベルの正確性というか信頼性というか、そういうものを、どういう形でこれは表現しているのかということのを常に意識してやってくださいねと、そういうメッセージになると思いました。

○鎮西部会長　他の点、他の委員の先生方からいかがでしょうか。自分の書いている部分と被っている。あるいは、被っているのは構わないのですが、ニュアンスが違っているとか、そういったところがあったらということでコメントいただければと思います。よろしいでしょうか。では、この部分、取りあえずこれで一旦、また元に戻ります。

○和田委員　ありがとうございました。

○鎮西部会長　和田先生、ありがとうございました。それから、和田先生がいらっしゃるうちに一言、予告です。専門部会は11月の初めにあと1回予定しているわけですが、恐らくそれだけでは完成に至らないだろうということで、この後、最後のところで御提案しようと思っていたのですが、もう一回、回を追加させていただきたいと考えています。大変恐縮ですが、もう一回お付き合いいただきますよう、皆さんにお願いしようと思っております。よろしくお願ひします。

○和田委員　すみません。最初に言われた目次の所で、ちょっと気付いたことを一言だけ。安全性の担保という観点が今までの議論にもなかつたかなと思いました。こういうシミュレーションを評価に使う

上で、精度とまではあれですけれども、安全性を担保するところが要るかなという感じがしたので、もし考慮に値するのであれば、考えていただければと思いました。

○佐久間副部会長 和田先生、今のは重要なことですが、例えば、例としてこんな例という簡単な例があったら御説明していただけますか。

○和田委員 絶対に物が壊れるのだったら、その破壊限界と言いますか、いわゆる最適な状態を評価しようとしているけど、実はそれは別の所で破綻しているという場合も出てくるのかなと。さっきの機械学習とか AI でやったとき、物理的なものを置いておいて現象論から全て何か診断したり評価したりするということに、何かこう、自分でもなかなか具体例と言われるとよく分からない。

○鎮西部会長 例えば数値計算の感度の話と絡めて、例えば非常に不安定な数値計算と、数値計算の結果、出てくる安全に関係する特徴とか、そういったことに関して、それが不安定な数値計算に依存している状態のまま、その数値計算を信じて、今、この数値計算は OK だと言っているからといって、その状態の医療機器を使用すると、もしかしたら、それがたまたま数値計算の不安定さによって OK のような結果が出ているケースもあり得る。そういったような話も、先生がおっしゃった安全性の担保に入っていますか。

○和田委員 そうですね。その感度というところを含まないところというか、それは多分、方法論のところの評価になるのかなとは思いますが、それも含めて、よくこういう機械工学での設計の授業をしますが、最終的には安全性の担保という、安全率とかそういったもので、不測の事態にも対応できると、そういった評価をするのですけれども、ちょっと私も考えてみます。

○佐久間副部会長 先生がおっしゃっているのは、モデルが完全に、その現象がどこまでいってもそれが 100%かということ、そういうことはなくて、ある種、曖昧な部分というか分からない部分があるということ、ある程度想定して安全率を基本的にする考え方ですね。だから、そういうことは過度に数値計算というものに依存するとか、そこに対する戒めとか、そういうことをおっしゃっているかなと思ったのですが、私もちょっと考えてみます。

○鎮西部会長 和田先生、ありがとうございます。

○和田委員 ありがとうございます。失礼します。

○鎮西部会長 佐久間先生だけでなく皆さんにですが、数値計算の使い方の中で安全率を決めるという使い方をすることもありますよね。今まであまりその話は出てなかったと思いますが、例えば安全率を決

めるような計算で求められる言葉とか、そういうのはあるかもしれないと、今、思いました。

○佐久間副部会長 後で説明します評価の所で、使われ方のところで少し、そこに関するものをここで議論していただければと思います。

○芦原委員 その安全という言葉は今回の場合、シミュレータのソフトウェアそのものの頑健性ということではなく、その使われ方、どういう形で使われるかの安全性ということですか。

○鎮西部会長 私はそのように考えます。というのは、ソフトウェアそのものの頑健性に関して言いますと、それはまた薬事の上では医療機器に限らず、プログラムの開発プロセスの管理という形で見ていくことになっているので、その点に関しては、数値計算であろうと他のプログラムであろうと、何ら変わりがないのではないかと思います。

○芦原委員 なるほど。使われ方の安全性という意味ですと、シミュレータの場合、答えが正しく出てくることが安全性につながるという考え方のほかに、シミュレーション結果が平均値なのか安全域なのかという視点があります。危険性を評価する場合は、安全域から外れた数値が出てこないかを確認することになります。例えば、シミュレータに入力されるパラメータの範囲が最初から分かっているのならば、その範囲内のシミュレーション結果に危険域が含まれないかどうかを確認するわけです。こういった議論を含めるということですか。

○鎮西部会長 はい。使われ方のところで、そういうところをきちんと明確に書くかどうかということで、この後、また見ていきませんか。

○芦原委員 そうですね、分かりました。

○鎮西部会長 ありがとうございます。後から参加された先生もいらっしゃるもので、ここまで1時間、何をやってきたかということ、今まで集まってきた原稿を資料1としてまとめています。その資料に沿って、先生方に書いていて困った部分等を中心に御説明いただくということで今日は進めています。今までに和田先生と大島先生、それから光石先生に御説明いただいています。和田先生と大島先生は御所用のため、早退されています。この後は、その他の部分に関しても見たいと思います。続いて、順番でいきますと高木先生ですが、高木先生、いらっしゃいますか。

○高木委員 はい、来ました。よろしくお願ひします。

○鎮西部会長 よろしくお願ひします。2.②の基礎の部分ですが、先生、これを書いていて迷われた所に関して御説明いただければと思います。

この内容を説明していると1時間などになってしまうので。

○高木委員

それ、ざっくり削ってもらおうと思って全部書いたのです。講義で使った部分も一部コピペで使っている部分もあって、何を書くか。基礎というのを、例えばどのくらいのところを書けば良いのかが分からなかったものですから、最初のほうでは医療機器開発のときに使われる方程式みたいな、モデルの考え方みたいなことをポイントに、あとは最後に誤差の評価をするときに、そもそも誤差の考え方のベースになっている微分と差分のところを説明しようと思って、それを書いたのです。この辺の映してもらっている所は、削るのだったらざっくり削ってしまうというので、取りあえず意見をもらおうと思って載せただけです。これを載せてくれという気持ちでは全然なく、どこまでの書くのが良いのか本当に迷ってしまい、特にこちらよりも後半の工学系におけるシステムバイオロジーのほうは、システムバイオロジーはすごく定義が広くて、要するにタンパク質のダイナミクスを入れたような疫学計算の話のレベルから、本当に網羅的に探査するような生化学反応を見るような仕事まであるので、そちらのほうは手を付けるのがすごくできなくて、今日、相談しようと思って来たのです。今、ここで見せてもらっている所は、数値計算の本当に基礎というところで、微分と差分のところで講義レベルで本当に分からなければいけない話を載せたので、もっとシンプルに短くまとめられとか、若しくはこれは全部要らないとか、そういうコメントで全然構わないので、言っていただければと思います。

○鎮西部会長

ありがとうございます。

○高木委員

こういうトーンで書き直してくれというのもある。もともと講義で教える基礎的なことという項目だったと思います。そうですね。

○鎮西部会長

はい。もともとの意図としては、最初のほうで数値計算のやり方ですが、式の導出方法を知っていただくよりは、ここに式がありますと。問題があって、その問題を解くに当たって、実際には初期状態を設定し、境界条件も設定して、計算結果が出てきます。今度は、その計算結果を現実に合うものとして確認するプロセスがあります。あるいは数値計算が合っているかどうか、答え合わせをするプロセスがある。さらにその後、現実にこの結果が合っているかどうかを確かめることを行います。今、わざとそういう言い方をしたのですが、そういう流れになっていますということを見ていただければ、よかったのかなと思ったのです。

- 高木委員 分かりました。
- 鎮西部会長 佐久間先生、どの程度までにしますか。
- 佐久間副部会長 今、正に見せてもらっているところは、多分、全く要らなくて、これは本当に予備的なことになる。これは全く要らない所だと思っていて、最初のほうの精度のところをどこまで入れるかだと思います。後半で誤差評価のところのものをもし決めるとすると、2次精度とか3次精度というのは、何をもって2次精度、3次精度と言うかというところだけは、あっても良いのかなという感じがしています。この辺は大部分なくてもよいのですが、テーラー展開がベースになって微分と差分が結び付いています。あとは、いろいろなオプションの中で有限要素的な考え方もあるので、そういうところを網羅して手法を分類すると、訳が分からない話になるから、離散化するというところでまとめるということですね。連続の微分演算は、いずれにしてもできないので、コンピューター上では何らかの離散化によって解を求めているためそこに誤差が生ずる。そのところだけあれば良いのかなと。
- 佐久間副部会長 今、先生から御指摘いただいたところが、多分、重要なポイントかなと、お話を伺っていて思いました。結局、方程式は連続的な式で書かれている。これを計算機で計算するためには、ある種の離散化ということをしなければいけなくて、そこに不可避的に出てくる問題として、こういうことがあるとおっしゃったと思います。そこが示されていると、後々、これは数値計算の誤差ですけれども、誤差というのがまた違うところで現実との差とか、いろいろなことが出てきます。そういうことを考える上で、数値計算のときにもこういう誤差が存在することは理解しておくということでよいのではないかと思いました。
- 高木委員 全体をごそっと削ります。
- 鎮西部会長 あと、もう1つ、もし可能だったら何か1つ問題を絞って、その問題を解くプロセスを説明して見せるというスタイルは、いかがでしょうか。先生の手元に何かそういうのが既にあればと思いますが、わざわざこれで作っていただくのも大変です。
- 高木委員 医療機器関係でということでしょうか。
- 鎮西部会長 いや、あまり医療機器にはこだわらないです。力学の超簡単な針の問題とか。針の問題では数値計算しないのかもしれないですけど。
- 高木委員 分かりました。簡単な問題設定をして、やわらかいものが変形する問題とかでも良いですか。

- 鎮西部会長 そうですね。ただ、その中で精度検証とか、誤差評価といった話が入ってくるようなものが良いです。
- 高木委員 分かりました。
- 山田委員 山田です。高木先生のところはベリフィケーションにつながる話なので、数理モデルは正しいことを前提として出発する議論であることを最初にきちんと書いていただき、数理モデルのバリデーションは別のところで行わなければいけないのだという、そのスタンスをきっちりしていただければ、このところはすごく重要な位置付けになると思うので、よろしくお願ひしたいと思ひます。
- 鎮西部会長 そうですね。原稿が集まってみて思っただけですが、キーワードは、数値計算としての V&V があり、さらにそういう verify された、validate された数値モデルと数値計算方法を使って医療機器に応用していきますので、そのときのバリデーションのときに更にどういふ考え方があり、何に注意をしなければいけなくて、どうやって validate していくか。そういうのがこのレポートの全体の流れになるわけですね。このメインの中で少しずつ、そういった要素が出てきていると良いのかなと思っただけですが、ただ、言うは易しかもしれません。
- 高木委員 ちょっと努力してやってみます。大体、皆さんのトーンとも大分ずれているなと思っただけで、取りあえず手持ちであるようなものを全部入れて、プラス、自分が加筆したようなところなので、ごそっと削ってやってみます。全体の分量的には 10 ページぐらい、私の担当分で 10 ページぐらいで十分ですか。
- 鎮西部会長 どうでしょう。実は、他の皆さんには 2 ページから 4 ページ、1 つの単元でそれぐらいと言ってきたので。
- 高木委員 分かりました。そのぐらい消して良いということですね。
- 鎮西部会長 はい。例えば式の変形とかは全部省略してしまっただけでなく、こういう式があっただけで、展開していくとこうなりますとか、そんな感じで十分だと思ひます。
- 他の先生方、よろしいですか。高木先生、この部分、ありがたうございました。
- 高木委員 はい。
- 鎮西部会長 次は、シミュレーションの実例ということで庄島先生、よろしいでしょうか。
- 庄島委員 私が困ったところなのですが、引用文献とかどうするのかと思ひました。引用文献というのは、皆さん、結構、きっちり付

けていましたか。

- 鎮西部会長 人によりますが、付けていただいたものは載せていきます。ただ、どこまで必要かと言われると、論文でもないの、そうですね、例えばハード部分のような話になってくると、我々、基本的にいろいろなものを引用してくるというスタンスを取らざるを得ないので、その意味で引用があったほうがよいのかもしれないです。
- 庄島委員 分かりました。読者が正確性を期待するために引用をどうされるのかなというところを、ちょっとだけ悩みました。
- 鎮西部会長 あと、これは恐らく PMDA の方と相談になると思いますが、個別の製品を取り上げて説明することについて、PMDA 的に何かあるかというところを後で相談したいと思います。今のところ、そこはあまり大きな問題にならないということで、このまま進めています。この所、他の先生方、特によろしいですか。この部分は例示です。
- 庄島委員 他の方のをよくよく見て、ちゃんと修正と改善をいたします。
- 鎮西部会長 菅野先生から頂いた原稿、これは前に説明いただいていますので、変更もなかったと思いますので、今回は省略させていただきます。菅野先生、追加で何かありますか。
- 菅野委員 追加というより、長すぎるから短くすることと、臨床の部分は臨床に移植しようかというのが、前回、話になって。鎮西先生のほうから、何かそういう方向性を言っていたら修正いたしますので、そこだけです。
- 鎮西部会長 はい、ありがとうございます。2.④海外事例ということで、これは太田先生になります。太田先生、この部分で何かお困りになったこと、迷ったこととかございましたらお願いします。
- 太田委員 「正しいでしょうか」というコメントが付いていて、日本語に直すのが正しかったのかどうかになるのですが、これは 763 行目の ASTM 2996-13 の「Standard Practice for」の「Practice」を「練習」と訳したというだけなのです。このスタンダードは、こうやって解いていくと良いということだけを示したもので、特に何かこうしなさいということを書いているわけではないのです。ですから、プラクティスというのが適合しているような形のスタンダードです。あと「Guide」というのが 780 行目に出てきます。今回、3つ取り上げたうちの2つをここに書いていますが、正しいでしょうかとコメントを頂いたのは「Practice」のほうで、「練習」と訳してよかったのかと言われると、もうちょっと日本語を

考えないといけないのかなと。「Practice」というのは中学校 1 年生以来、「練習」と訳せば何とかなっていたので。

○佐久間副部会長 佐久間です。「実践」ではないですかね。

○鎮西部会長 「実践」とか「慣行」とか、何かそんなのですね。

○太田委員 「実践」、「慣行」、ありがとうございます。そのように直したいと思います。ちょっと難しかった点は、ここにも書いてあるのですが、調査結果をまとめたものであるというように「はじめに」で書いて、その結果、現在までのところ、シミュレーションに関しては個々の医療機器の規格の中で取り上げられている。つまり、シミュレーションそのものを取り上げて全部をまとめたものは、そうそうないということだけ。

○鎮西部会長 これはないですね。

○太田委員 TC150 のセクレタリーにも聞いたりとか、そうやって個々に調べて行って積み上げたのが、この文章です。あと、シミュレーションという言葉の他にソフトウェアという言葉も実は出てきて、それは IEC とかに多かったのですが、それに関してはパラグラフでまとめさせていただいたところです。あとは ISO の 14708 と、先ほどの ASTM F2996 と ASTM F2514 について、個々に取り上げていきました。それだけですが、いかがでしょうか。

○鎮西部会長 私は、こんな感じかなと思っていました。なかなか規格の世界の中では、もともと数値計算について事細かにというのがあまり存在しないので、今、現状では幾つかそういう個別の品目規格に関して取り上げられています。それも評価とか設計指針の中で、そういうことが言われているということだと思います。

○太田委員 はい。最後の所は、他の医療機器以外の分野では、シミュレーションを TR とか TS の形でデータ集として出しているのが、今後、医療機器分野でも定量的情報の蓄積は必要であると、これは勝手に私がまとめたのですが、そんなので良いでしょうか。皆さんの同意がないのに蓄積が必要と勝手に書いてよかったのかなと思うところです。824～825 行目の所です。

○鎮西部会長 私は特に問題ないと思います。

○佐久間副部会長 佐久間も問題ないと思います。やはり、こういう情報があることが、概念的な理論から具体的な理論に至るための重要なことだと思うので、この必要性があるということは入れておく必要があると思いました。

○太田委員 ありがとうございます。

○鎮西部会長 あとは、コンピューターシミュレーションという言い方を使う

かどうかです。そもそもこの専門部会がコンピューターシミュレーション専門部会なのですが、上のほうの用語の中で、コンピューターシミュレーションの中にはコンテキスト解析といったものも入ってくるから、必ずしも数値計算的なものだけではないと言ってしまうています。なので、他の部分では、実は数値シミュレーションとか、データシミュレーションという言い方をしているケースもありますが、そういった言葉で置き換えてよいかどうかです。

○太田委員 鎮西先生のまとめられた用語解説集を読む前に、これを書いてしまい、そこは忘れていました。ですから、用語解説にのっとってやってみたいと思います。

○鎮西部会長 全体を通した上で、用語その他、平仄をそろえることに関しては、多分、私が通して見ないといけないと思っていますので、そういう時間は取ろうと思っています。

○太田委員 できうる限りのことをやってみます。

○鎮西部会長 太田先生、ありがとうございました。

続きまして、828行目辺りから、山田先生にコメントをお願いしたいと思います。

○山田委員 山田です。鎮西先生の前回の専門部会でのお話を伺って、冗長で、ASMEのV&Vの成り立ちのような、ここではあまり必要のないようなことも含まれていたのが、そのところを削って短くしましたというのが、今回の更新版の趣旨です。あとは、皆さんの所をもう一回拝見させていただいてから、もう少しどこを補強しなければいけないかは、今後、検討しなければいけないという認識でいます。今日はこのぐらいで私のほうからは結構です。

○鎮西部会長 ありがとうございます。委員の先生方からコメントはありますか。実はこのV&Vの説明というのは、この後、ずっとV&Vという言葉がたくさん出てきますから、非常に重要になってきます。あとは、V&Vとは何ぞやというのをどこかで説明したほうが本当は良いのですが、山田先生のこの記事の中に任せてしまうか、それとも冒頭の用語の解説の中に入れるかですが、どうしましょう。この中で先生のを引いてくれば、すぐありましたか。

○山田委員 前の原稿も今回の原稿も、そこをどういうふうにすれば良いのか分からなかったのが、あえてその説明はここには入れていないのです。入れろと言われれば書きますけれども。

○鎮西部会長 一般的な意味でのベリフィケーション・アンド・バリデーションと、このASMEが言うところのV&Vというのは、ちょっと彼らの

具体的なアクティビティになっているというか、そういうところがあるので、ちょっと違うような気がします。一般的な意味でのV&Vの説明は必要だと思います。どうでしょう、それは用語説明のほうに入れたほうがよいですかね。

○山田委員　　今回、どのレベルまでの議論を含めるかというところを考える必要があります。例えばベリフィケーションも2段階で考えるとASMEでは言っている。コードそのものの話と、そのコードができてからもう一回、離散化手法というところを含めて、解の収束性があるかを見ようという考え方があります。また、ASMEのバリデーションは、uncertainty quantification込みで全部考えているというのが最近の流れです。そういうところもあるので、それは今、鎮西先生がおっしゃったように、ASME独特の世界観が確かにあるので、今回の全体のストーリーの中では、そういうふうを書いてしまうと変だとも思います。

○鎮西部会長　　一般論としてのV&Vの説明をした上で、ここで御説明いただくとしたら、むしろASMEのV&Vがマニアックな方向に行ってしまう感じがしますので。そういった所が今回、随分細かくなってきているので、そういうふうになっているところを、どこかでチラッと行っていただく感じでしょうか。ASMEの考え方は1つの考え方として。

○山田委員　　そうですね。

○鎮西部会長　　ただ単にV&Vと言ったときはASMEのそれに限らず、もう少し一般的というか、一般的なV&Vというのは、具体的にああしろ、こうしろという感じではないので、そういう説明になるのだと思います。用語にV&Vを足していくと、妥当性確認とかバリデーション、ベリフィケーションそのものについて、別の規格に載っている非常に概念的な定義を、今、引いてきて書いてありますので、その2つを両方組み合わせるだけではちょっとないので、一連のプロセスとして考えるのがV&Vという説明なのか、その辺り、先生、いかがですか。私はただ単にベリフィケーション、バリデーションをやって、それでおしまいですというのではなく、一連のプロセスなのだろうと思います。

○山田委員　　ASMEの人たちは鎮西先生のおっしゃるとおり、一連のプロセスとしていろいろなことを考えなければいけないと主張しています。それで、V&Vは最終的にクレディビリティを保証するための一部であるということにできてしまっていますので、おっしゃるとおりなのですけれども、世の中一般がそこまでの考え方をしているかと

言われると、そこまで概念が定着しているとは認識していません。概念については、ようやくいろんな分野で V&V と言っているのですが、随分、言葉そのものは定着してきてはいるのですが、そこがどこまでを指すかというところに関しては、まだ分野によって温度差というか認識の差は、私はあると考えています。なので、そういう意味では、今回のこの PMDA という枠組みの中で、どこを狙うかということかなという気がします。

○鎮西部会長 承知しました。では、一般的な意味ということで、まず用語解説の中に引いてみます。私が知っているのは、日本原子力学会が作った学会スタンダードの中にその説明があったと思いますので、それを引用してみる。それで合うかどうかを確認してみます。

○山田委員 日本原子力学会は、基本的に ASME とずれてはいないと私は認識しています。

○佐久間副部会長 この辺りは、前回も話題になった数値計算としてのふるい的な意味でのベリフィケーションとバリデーションという話と、医療機器開発におけるベリフィケーションとバリデーションの話は分離して、医療機器開発におけるベリフィケーションとバリデーション自身も、そのベリフィケーション・アンド・バリデーションは Society によって、結構、バリエーションがあるというところを説明することになると思います。

○鎮西部会長 はい。6章の中でその辺りを書くということで、時間を取ってその辺りを、今、こういう具合に書こうとしているということ、この後、説明させていただきます。ここまででやっと2章です。

○山田委員 ありがとうございます。

○鎮西部会長 山田先生、ありがとうございます。891行目の絵は、皆さん、よろしいですか。これは先生のご講演のスライドの中に入っていた絵と近いと思います。

○山田委員 もう一回、最近の ASME 文書に合わせて書き直しました。

○鎮西部会長 893行目からの海外事例、これは前回、紹介したものと同じです。変更点はありません。

曖昧さの話ですが、これは大島先生に前回説明していただいたものですね。大島先生はもういらっしゃらないのですが、変更はなかったということよろしいでしょうか。タイトルが最近の事例だったかな。最前線ということになっているのですが、最前線の話は2章に載せますか。3章ではなくて。そこはだんだん気になってきたのですが、佐久間先生、いらっしゃいますか。

○佐久間副部会長 いますよ。ここら辺、タイトルが内容にきちっと合っていない

いところが実はあるかと思います。

- 鎮西部会長 各章のタイトル、その中のサブタイトルに関しては、全体的に見直したほうがよいのかなと思っていました。
- 佐久間副部長 それは、先生と私で1回作って、御提示する形にしたほうが効率的かもしれません。内容としては、先生方が書かれている内容は適切なものが含まれていますので。執筆依頼の内容がある意味で曖昧だったところもあり、議論の中で明確になったところもありますから、そこで1回、目次のアップデートをしたほうがよいかと思います。先生はその中で、移動させたほうがよいことがあるかどうかを、今、議論されたと思いますが、それもどうでしょうかね。そこはどう思われますか。場合によってはお願いするということはあるかと思いますが、どうでしょう。今、ここで議論しますか。それとも議論しないでよい点はどこですか。
- 鎮西部会長 一通り全部見てからにしようかと思います。まず、最初に全部いくことが大事だと思います。
- 佐久間副部長 それでよいと思います。全体が見えないと、そういう関係は見えないと思います。
- 鎮西部会長 はい。ここから3章です。医療機器応用で想定されるシミュレーションの分類ということで、①古典的なシミュレーション、和田先生、この話は前回ありましたか。
- 佐久間副部長 佐久間です。これ、前回出していただいたと思いますが、これは事務局、どうでしたか。出していただいたような記憶が私にあります。
- 事務局（浜岡先端技術評価業務調整役） 事務局ですが、前回、出していただいています。
- 鎮西部会長 いただいたのですね。
- 佐久間副部長 そこで分けていって、先ほど最後に先生がおっしゃったような指摘をされたと理解しています。
- 鎮西部会長 では、ここは飛ばしていきます。システムバイオロジーの件は、後で良いですか。
- 高木委員 ここは、どうやって書いてよいのか、すごく難しくて。
- 芦原委員 私もその原稿が後回しになっており、ちょっとまだ、手を付けられていません。
- 佐久間副部長 先ほど私が、高木先生の疑問というか悩まれているところで、どのぐらいのレベルのことをシステムバイオロジーとして書くかというところが、定まってないという御指摘かなと思ったのですが。

- 高木委員 そのとおりです。
- 佐久間副部長 それで、おっしゃっていたのは、例えば molecular などところから組み上げてといったようなこともあるし、さらに、そうではないということもあって、その辺りはどの辺りから書いたらよいかということを経験されたと理解しましたが、そんなことでしたか。
- 高木委員 はい。もともとシステムズバイオロジーというイメージになりますと、北野先生がやっているような感じで、いろいろな医療データから網羅的にそのつながりを見つけてきて、モデルにするみたいなもの、医療機器とは大分違うイメージなのです。医療機器のシステムズバイオロジーと言ったときには、どういうふうに考えていくのが良いのかというのは、すごく迷うところです。最初、佐久間先生から、工学系の視点という意味で言うと、僕らがやっているようなのは、例えばタンパク質のダイナミクスを取り入れて、細胞の接着とかが入ったような血栓症のシミュレーションとか、そういったようなところのスタンスだったら、もうちょっと絡めたりして書けるのですが、そういう狭い領域の話になってしまって、網羅的にシステムズバイオロジーの工学的な視点と言われると難しいなと思って迷っています。
- 芦原委員 その工学、医学っていうのは分けにくいですね。
- 高木委員 生化学反応を中心にやるのが医学的なイメージで、力学シミュレーションとタンパク質のダイナミクスが絡むようなところが工学系になるという解釈ぐらいしか私はできなくて、必ずしもそういった分け方ではないのですね。
- 芦原委員 恐らくシステムズバイオロジーにはいろいろな考え方があって、北野先生の考え方も、私はゴールドスタンダードかということ、ちょっとそこはよく分かりません。
- 高木委員 そうなのです。そこが逆に、医療機器の観点からは大分違うかなという感じがしてきて。
- 芦原委員 どちらかということ、システムズバイオロジーの本質は、モデリングそのものでなくて、組み上げたモデルをシステムとして用いることにあります。どこかのパラメータを動かしたら他の所が全部動く、そうしたシステムで物事を理解せよという、学問としてのologyなのです。医療機器においても何かのパラメータを変えたら、その機器がカチャカチャッと動いて答えが変わる、それをコンピュータでやりましょうということなのですね。
- 高木委員 例えばホジキン-ハクスレーの神経細胞モデルだと、野間先生

の心筋細胞モデルとか。ああいうのを言っているような感じ。

○芦原委員 そうですね。結果的にそういうことになるかと思いますが、元京都大学の野間先生とか、どちらかというとなら大阪大学の倉智先生とか、そういう先生方のお考えに少し近いように思います。

○佐久間副部会長 佐久間です。システムバイオロジーということが、もし適切でなければどうでしょう。適切かどうかはちょっと疑問があると言われれば、どうでしょう。

○芦原委員 適切かどうかというよりは、システムバイオロジーの概念をここで説明するのか、あるいは他の文章を書く中でシステムバイオロジーはどうしても出てくるので、その中に含めてしまうのか。それならそれでよいのではないかと思います。システムバイオロジーという概念を紹介するだけなら、ここはあまりページ数を割かずに簡単にということでもよいかと思えます。

○鎮西部会長 そう思います。

○佐久間副部会長 今の芦原先生の議論で、ここはまとめることで良いかなという気がしました。「最近の話題」ということではないと思いますので、生理学のモデルに関してこのような考え方もありますよということの説明すればよいということであれば、良いのかなと思います。

○芦原委員 ただ、そうすると、実は医学的な視点ということで担当が私になっていたのですが、工学的な所と医学的な所が、お互いに譲り合うようなことになってしまうことを危惧していて、むしろ、あまりそこを区別せずに、さっき高木先生がおっしゃったようなところを書いていただけたら、それで済むような気がします。

○鎮西部会長 そうですね。この前の所に①として、古典的なシミュレーションという形で、物理的データでというので、それに対応する形のものが、ここに出てきてくれればよいかなと思います。生理学的なモデル、あるいは実験式的なモデルというのを最後にバリデーションの所で、やはりどうしてもそういうもの、あとは構成論的に組み立てられたモデルという区別が出てきてしまいますので、この原稿で言うと、5章のリテラシーの所でも、そういう分け方が出てますので、だから、①と②というのはどちらかと言えば、リテラシーの所で分かれて出てきたものに対応する形のほうが分かりやすいとは思っています。

○芦原委員 ちょっとこの切り分け方は考えたいと思います。

○高木委員 もう決めなければいけないと思うので、鎮西先生、どうしましょうか。それこそ例えば心臓シミュレーションのことで言うなら

ってくると思うので。ありがとうございます。今日の会ですが、今日は何時まで可能ですか。私は5時までのつもりでいたのですが。

○佐久間副部会長 それでいくと、それを超えるから、4時半ぐらいをめどに。今、4時までやろうと思ってそうなっていますから、そのほうがよいと思います。

○鎮西部会長 はい。3.③はもう終えているので飛ばします。4からが最近の話題ということで、曖昧さの定量化、この部分では、曖昧さ、不確定、あるいは誤差評価ということで、内容がかなり増えています。まず、中村先生から、これをまとめていて、お困りの点や迷った点がありましたら、よろしくお願ひします。

○中村委員 中村です。私、ここを書かせていただいたのですが、なかなかこのタイトルに関連する最近の話題に触れる機会があまりないので、どういうふうに書いたらよいのかなと思っていました。なるべく、具体性を持った話を書こうとしたのですが、書いているうちに抽象論になりつつありましたが、可能な限りいろいろ挙げて書くようにはしました。

私の所で、自分で書いていて最もまずかったなと思っているのは、曖昧さの定量化と言っておきながら、曖昧さという言葉を使っていなくて、不確かさという言葉を使っているのです。それは他の先生も、確か大島先生も不確かさという言葉が使われて、私自身も、不確かさという言葉と曖昧さという言葉の明確な書き分けができておりません。英語で言いますと、uncertaintyのことを私は言っているのかなと思うのですが、曖昧さと言いますと、ambiguityの方が英訳に近い感じがします。曖昧さと不確かさの明確な違いはちょっとよく分かりません。いろいろと調べたのですが、曖昧さという言葉に当たるような文献等が、いまいちよく分からなかったというのが、私自身の問題になっています。そこは一番大きいところです。

○鎮西部会長 用語の中には載っていたかな。

○中村委員 曖昧さと不確かさ、両方とも uncertainty と書いていますね。

○鎮西部会長 ここでは、両方ともそうおっしゃっていたのですかね。ただ、確か今、お配りしている資料1の中では、実は曖昧さとは書いてないのです。不確かさだけここに書いてあります。曖昧さという言葉も、文章の中にたくさん出てきているので、これをどこに位置付けるべきか、あるいはこれを同じものとみなして、どちらかに統一してしまうかだと思います。

もう1つですが、この右側のウィンドウに出している不確かさというのが、これは日本原子力学会の規格に載っているものですが、最後を見ると分かるのですが、曖昧さがあるという話ではなくて、それをある程度パラメータ化したものを言っています。なので、この原稿の中で、その意味でパラメータを扱っている部分というのはなくて、これを見ると厳密に言いますと、不確かさではないということになるかと思っています。

○中村委員 なるほど。取りあえず、まずは、勝手に私の中ではほとんど同じものとして、今回書かせていただきました。確か前回お話をさせていただいたときには、具体例を持ってきてという部分の話もあったのですが、なかなかよい話がありません。どちらかと言いますと、抽象的な形にはなっています。ここではどのように効率的に検証するのが妥当かという話だったので、それに関する手順的なものは書きました。

○鎮西部会長 はい。この不確かさの定量化の話は、ここに入れますか。

○中村委員 はい。定量化のそのものについては、他の先生が多分書かれるのだろうと私は思っていて、あまり繰り返すのはいかなものかと思ひ、他の所で書かれるだろうという条件の下で書いています。どちらかと言うと、私が書いたのは不確かさをやる前の準備で、まずどういうふうな分類をして、中のパラメータの洗い出しをするとか、そのようなことです。文献等を見ると、このようなことが不確かさ定量化の前の段階として、最初に書かれていたので、そういうことを書きました。実際の不確かさ定量化というところ、科学的に種類があるみたいなので、そこに踏み込んで書くのは冗長であろうと判断しました。一応、具体的な例として、最後に FFR を例に書いています。私もだいぶ前に出したので、自分自身も覚えていないところはありますが。

○鎮西部会長 ありがとうございます。委員の先生方から、コメントはありますか。

○芦原委員 この後に医学的な限界という内容で私が書くことになっており、今回間に合わなかったのですが、これは、あくまでも医学を応用するとき、曖昧さをどのように想定しなければいけないのかという話に終始するので、内容はきちんと切り分けられていると思います。このようなことも前もって先に書いていただければ、この所は書きやすいかと思ひます。

ただ、不確かさの定量化というところでは、他のセクションがあったかどうか私は把握しておりません。そこはどうかでしよ

うか。他にセクションはございましたか。私はなかったような気がしますけれども。

- 鎮西部会長 それはどうなのですかね。今はないと思います。
- 山田委員 大島先生の所にありませんでしたか。私は大島先生が何か書かれていると認識していたのですが。
- 佐久間副部会長 前回、書かれていたのではないかと思いますけれども。
- 鎮西部会長 ここですか、956行目か。
- 山田委員 そうです。
- 芦原委員 これは両方とも掲載すればよいということですね。
- 鎮西部会長 はい。そうですね。
- 佐久間副部会長 そう思います。
- 中村委員 不確かさ解析自体も、調べてみると、かなり多くの何とか法、何とか法とあって、私は専門外なのであれですけども、いろいろ方法は提示されているようです。しかし、これらの詳細を記述しても難しすぎるかなという気はちょっとしました。
- 佐久間副部会長 多分、大島先生の、不確かさ解析としてはということで1例、解析法としてモンテカルロのことが触れられて、そういうことですね、多分。そこは、こういう不確かさを解析するということが意味があるのだということが示されていれば、まずは良いのではないかという気がします。
- 鎮西部会長 はい。よろしいですか。
- 中村委員 大丈夫ですかね。もし何かありましたら、また言っていただければ、加筆修正いたします。
- 鎮西部会長 はい、ありがとうございます。
芦原先生の、3.④を飛ばしてしまったのですね。
- 芦原委員 すみません。そこはまだ書いている途中です。
- 鎮西部会長 その話というのは、実は今日これからお見せする最後のバリデーションの所で、すごくやっぱり関連してくるので、一緒にご相談させていただければと思います。
あとは、タイトルをどうしようかとあるのですが、実験にも限界があるということで、これは岩崎先生でしょうか。
- 岩崎委員 このタイトルに合わせて書きました。中身を見ていただき、ご確認いただければと思います。
- 鎮西部会長 お手元にはない資料で大変恐縮ですが、岩崎先生から、書くときにお困りになった点ですが、そういったことがあればと思いますが。
- 岩崎委員 このタイトルに沿って書きました。シミュレーションの役割と

して、有効性・安全性の評価に用いる場合と、シミュレーションの出す値自体が医療機器になるものがある場合と、まずその2つに分けて構成しました。医療機器開発における評価に用いる場合には、想定される領域を踏まえて、幾つか具体例を入れて書いています。

1つ目は、治療機器の耐久性試験は想定される全部の条件で実試験することはできないので、耐久試験における試験条件を絞り込むために、想定される力学的負荷環境下での応力値なりひずみ値を治療機器のサイズバリエーションの影響を踏まえて解析して、試験条件を決定することが挙げられます。2つ目は、*in vitro* モデルや動物モデルにも限界があるということです。例えば、整形外科領域で骨の治療にインプラントを用いる場合には、ヒトと動物では物性値が異なることもあり、動物試験による評価には限界があります。ヒトの物性値を用いて、治療成績に影響を及ぼすと考えられる主要パラメータの数値を臨床での適用環境を踏まえた範囲内で、複数の条件で数値シミュレーションを行い、使用模擬試験の一部とすることも考えられます。3つ目は、血管の石灰化病変を拡張するために石灰化を割る治療機器について事例を挙げました。石灰化のような病変を有する適切な動物モデルはなく、また、ヒトのご検体では組織を保存するためにホルマリンで固定されるため、組織の力学物性が臨床とは異なります。また、それぞれ形態が異なり、数も極めて限られており、医療機器の評価には適していません。このような場合には、適切な模擬病変モデルによる *in vitro* 試験と、*in vitro* 試験を補完する数値シミュレーションによる評価を効果的に組み合わせることが考えられるということを書きました。

その中で、(1)の最後の所でまとめたのは、数値シミュレーションでは、生体組織のモデル化と、生体組織の力学物性に関して、臨床適用部位に照らし合わせた適切性が極めて重要で、シミュレーション結果を左右することになりますので、そういうところには注意を払う必要があるということを書いて、そのセクションはまとめたということです。

下の所は、診断指標や治療計画を提示するための医療機器という見出しをつけ、そこはFFRの例を記載しました。FFR_{ct}と書いて、患者の心臓のCTデータを用いて、心臓と血管系のモデル化を行い、対象血管病変のFFR値を数値流体力学を用いて算出する新医療機器が欧米や日本で使用されるようになっています。FFR_{ct}

の値を算出するためには、患者の心血管系のインピーダンス等を、いろいろな方法でモデル化して、既に承認されている診断機器による実測値に合わせるようにモデル化されています。この場合、全てのモデル化が正しくなくても、全体として合えばよいということが臨床的には許容されます。一方で、実測値がないもの場合には、生体の病態のモデル化とか、各パラメータの値の決定の仕方というのは非常に難しくなり、適正化は容易ではないということをもとめています。もう1つは先天性の心疾患、外科手術に用いる場合のところをもとめています。

○鎮西部会長 はい、ありがとうございます。この辺りの記述が、最後のバリデーションでとても大事になってくるので、私はこれを頂いて、とてもヒットするなと思っているのですが、他の先生はいかがですか。

○佐久間副部会長 私も同じ意見で、実験で分かる、数値シミュレーションでどう組み合わせることができるかをうまく記述していただいていると思いますし、この辺りが後ほど出ますけれども、ヒトでどうしても分からない部分とかがあるときにどう考えるかというところと関連すると思いますが、この内容を見て、非常に良いと思いました。

○鎮西部会長 他の先生方、いかがですか。よろしければ先に進めさせていただきます。計算誤差の話、高木先生から頂いた原稿ですが、これは必要なので残したほうが良いのかなとは思ったのですが、まず高木先生からコメントを頂けますか。

○高木委員 この部分は前回、このままこれを使いたいという話だったので、私は、実は数値計算することも含めて、Appendix でよいかなと思ったのですが、中に入れたいという話だったので、特にそうですかという感じだけなので。あとはだから、あるとすると、前半部分と一緒にするかしないか。一応、V&Vの話と誤差の話を、どういうふうに全体としてくっつけるのかというときに、これをどこに入れるのかという話があるのです。

○鎮西部会長 ただ、一番最初の例として示していただく部分にこの内容がくっついてくると、やや詳しくすぎるかなと思いますので。

○高木委員 お任せです。

○鎮西部会長 これはこれで、ここの部分に残していきたいと思いますが、他の先生方、いかがですか。詳しくすぎるとか。

○佐久間副部会長 まず、この形でよいのではないかと思います。いずれにしろ最終的に全体でもう一回、揃ったところで見ることになると思い

ます。今現在は、ここにあったほうが、この方向の話としては、こういう問題があるのだということをはっきり言っていることは重要だと思います。

○鎮西部会長 はい、ここはこれでいきます。続きまして、シミュレーションの医療機器応用における課題ということで、この部分は佐久間先生が書かれた文章だと思いますが。

○佐久間副部会長 説明させていただけますか。ポイントは3つあるだろうと考えました。使われ方の分類は、1つは、設計において、設計の評価、設計の最適化のために使うということだと思います。これは例えば、ポンプケース内の流速分布とか、血栓発生防止のためのwashoutなどの性能評価に使うことを考える。B)は、非臨床評価を行うための数値シミュレーションで、これは前回のレポートにも書かれていた整形外科インプラントの強度を推定するとか、そういうところに使われることだと思います。これは多分よく出てくるところで、想定した設計強度が適切かどうかなど、機能評価により安全性の範囲に入っているかどうかの議論などが出てきます。3番目は、医療機器の機能を実現するための数値シミュレーション。例えば、板谷先生のケースは、あれはまだ医療機器としていませんが、手術計画支援までは行っていないが、手術方式によって血流がどうなるかということの数値計算し、医師の術式選択判断の支援を行うということであったかと思います。研究用途ということで活用されているのでこの範囲での応用にとどまります。FFRは医療機器ソフトウェアの機能実現に正に使っているということです。今回のこの専門部会の第1点は多分、BとCだと考えています。Aに関して言うと、設計ですからあまりそこはなくてもよいかなと思いましたので、そこを書きました。

○鎮西部会長 冒頭でそういうふうに断っています。

○佐久間副部会長 ということなので、一応、ここは繰り返しになりますが、使われ方は、そのように書きました。それで、非臨床性能評価におけるいろいろな問題点ということで、医療機器性能評価においても成り立つだろうということを書きました。多分、シミュレーションモデルそのものに関する課題というのがあって、これは例えば和田先生の話になるのですが、どの程度詳細にシミュレーションをやっているかということがあって、前回もこのことが問題になったのですが、例えば均質な材料で、ある一定の特性を持っているということですが、現時点はそういうことはなくて、あるいは加工したときに微小なクラックあるかどうかという

のは、これが多分、製造方法として注意するところなので、そういうところも明らかにして伝えるべきです。

それから、後々に鎮西先生が危惧されているところで、物理的なモデルと構成論的なモデル、先ほどの和田先生の話になったところで、物理法則がしっかり組み上げているなかで、一部帰納的なモデルを使っている。これについても、きちんとどういうモデルを使っているかということも考える必要があるだろうということです。

あと、計算のパラメータに関する議論は、後段のバリデーションの所出てきますので、そこの準備として、「考えましょう」という程度の記述となっています。パラメータに関して言うと、パラメータの設定がどこまで合理的にできているのか。あるいはそうではなくて、経験的に導き出されているのかという区別があります。例えば、生体内における荷重条件は正確に見積もることには困難さがありますので、その設定誤差がどの程度影響するかということについて、妥当なパラメータ、条件設定がなされていることを説明する必要があるということを書きました。

同じことで、内挿・外挿後、結局、1つは、先ほどの不確かさの定量化、感度の問題になると思いますが、例えば、実験結果を内挿・外挿するとき、やはりシミュレーションの値というのは、設定値というのは、入力パラメータの誤差に対してある感度をもって存在しているので、パラメータ変動に対して推定結果の変動がどう変わっていくかということはきちんと考えて、内挿するときは、想定している領域の中では妥当で、不安定にならないということを説明できるかどうか。これはどこまでできるかということとは分かりません。そこをやっておけば、一定性の信頼性をもって内挿することに妥当性があることが説明できるわけです。もちろん、外挿性についてもそうなので、妥当性評価の考え方が適用できると思います。

あと、実験結果の妥当性の考察を数値計算結果において行うということも、実はあるかもしれない。1例ですが、これは芦原先生に頂ければと思いますが、実験条件と同等な条件で数値シミュレーションする。実験条件が正しくて、これが想定している問題をもってきているかどうか。実はシミュレーションの良いところは、実験では分からないパラメータを推定することがあります。そうすると、そういうことをこれまでの生物学的な知見だとか、そういうことを合わせていって、これは病態を再現する実験条件にな

っているということが考えられる。このような応用が考えられますねということを書いてみました。ここまで書いてよいかどうかは議論していただければと思います。

あと、医療機器の機能実現ということに対しては、多分、バリデーションのところに入ってくると思いますが、これは結局、シミュレーションが合っているかどうかという議論ではなくて、医療機器機能という立場から言うと、シミュレーションが機能実現に使われている医療機器を評価、機能を実現する上で、適切な性能が実現できていることが合理的に説明できるかどうかという議論になることを指摘しました。これが論理的に説明できないのであれば、恐らく臨床試験を実施し、目的とする機能が出るかどうかということの評価しなければいけない。ただし、数値シミュレーションモデルの特性とか再現性、詳細度とか、曖昧さ（と書きましたが、この場合は不確かさでしょう）などを考察した上で、臨床評価方法を考察すれば、例えば、臨床評価で考慮すべき条件を明確化して、効率よく評価をすることに貢献できる可能性があるという書き方をしてみたということです。この辺は多分、6章の議論を入れないと、ちょっと分からないと思いますが、こんな書き方をしたということです。以上です。

○鎮西部会長 ありがとうございます。佐久間先生、一番最後のように、数値シミュレーションが医療機器そのものであるケースの場合には、その数値シミュレーションを、この前で言っているような、評価に使うのは駄目ですよ。

○佐久間副部長 駄目でしょうね、恐らく。

○鎮西部会長 だとしますと、そういうことが出てくるので、ということは、その場合には、何らかの実験的事実をもって当てはめる、ロジックを組み立てていく、若しくは、全然別のシミュレーションを持ってきて援用するとか、何かそういうことをしなければいけないので、当たり前と言えれば当たり前ですが、この場合には、最後の(オ)の場合には、自分自身で自分自身を評価するような使い方はできませんと言い切ってよいですよ。

○佐久間副部長 書いておいたほうが良いと思いますね。ただし、違うシミュレーションを使う可能性はあるかもしれません。

○鎮西部会長 例えば、数値シミュレーションの、こういう性質について評価をしなければならないが、その評価において、この数値シミュレーションプログラムの別の側面を使うというのはありでしょうか。

○佐久間副部長 目的が違うかと思いますが、その辺りが、これを書いていて、

6章で議論しようと言ったのは、先生と議論することが類似していますので、まずここでは6章の議論をやっていただいて、それから戻って、他の先生方もあるのではないかと思います。

○鎮西部会長 承知しました。その話はちょっと後で。あと、他の先生方からいかがですか。

○芦原委員 佐久間先生が私の担当部分でご指摘いただいた部分について、的確な答えとなるか分かりませんが、生体における条件と、シミュレーションにおける条件が異なることを分かった上で、シミュレーションを行うことがあります。ただ、最終的には、生体における条件をシミュレートするための翻訳機としてシミュレータが用いられます。例えば心臓のナトリウムチャンネル電流は、体温と同じ37℃では細胞が壊れたり、反応が速すぎたりして計測できないので、25℃とかまで温度を落としてから計測するケースが多いのです。そこで25℃の実験データをシミュレータに組み込んだ上で、37℃の生理的条件下に変換してシミュレートするわけです。このように実験環境と生体環境の差を翻訳するような作業でもシミュレーションが使われたりします。医療機器という観点で、これをどう解釈するのか難しいところはありますが、実験環境や臨床だけで全ての計測はできないところをシミュレーションで補っていくようなことはあると思います。

○佐久間副部長 ありがとうございます。ちょっとそこをどう書くか。使われ方なので、使われ方と、この場合は評価だと思うので、そこでどのように使われるかということなので、そういう使われ方をした場合にどう考えるかということになります。

○鎮西部会長 でも、それはある種の外挿なのでしょうか、

○佐久間副部長 外挿だと思いますよ。でも、それか、ある意味生物学的な、先ほどのシステム生物学ではないですが、その知見に基づいた外挿なので、単にデータをプロットする外挿というのではないのですよ。

○鎮西部会長 では、この件で言うと、温度の影響というのが恐らくBの式で表されて、その考え方というのは比較的広く受け入れられているから、その計算が問題ないという、そういう感じのやり方なのですか。

○芦原委員 そうですね。そうした考え方は臨床的にも非常に重要です。例えば、ある薬を飲んでいる患者さんが、その副作用で致死性不整脈が出ないかをシミュレーションで評価したところ、全然問題なかったとします。ところが、実際にそうした薬が原因で突然死す

るような人は、冬場であったりとか長時間水に浸かっていたりとかで体温が下がっていたりするわけです。そういう特殊な条件下のシミュレーションができるシミュレータは、実は結構重要です。安全性ということで考えると、平均値を出すのではなく、世の中で考えられるあらゆるバリエーションを考慮した解を出すのが、今後のシミュレータの役割なのかなと。そのような話も、ちょっとヒトでは実験できないので、もしかしたら含まれるかもしれませんが。これは、ある意味外挿で、外挿の中でも幅を広げた外挿という概念だと思います。

○鎮西部会長 外挿の話をする、大体が評価の話なのですね。何かそういう評価をしたり、あるいはその数値シミュレーションを評価したり、今、先生がおっしゃられた応用の仕方というのは、それとはまた少し違うので。

○芦原委員 ただ、平均的な性質を評価するのか、実際に臨床の現場での危険性を評価するのかということになってくると、実際の臨床の現場で起きる危険性というのは、やはり平均的な性質から離れている人たちに降りかかることなので、シミュレータがそういう人たちが居ることを示せるかどうかは、臨床におけるリスク評価指標なのです。一般の人たちにとって安全であることを示すのではなく、危険を抱えた人の数を減らせるかどうかを示すのが、アジア的特に日本的な考え方なので。

○佐久間副部会長 シミュレータの評価ということから考えると、やはり先ほどのパラメータの設定の所に実は戻る、それが患者さんなら患者群に対して、どういう範囲であるかということを決めたという説明があって、それでこのような結果になりますという説明をする必要があると思います。だから、その辺りをちゃんと説明しなさいということ、実は書いたつもりではいるのです。十分書ききれていないのですが。だから、先ほど和田先生がおっしゃっていた、合いました、これで OK ということではなくて、これが応用される場面において、そのシミュレータで使っているところを、パラメータに、この範囲であるということ、この範囲でちゃんと 1 つ挙動していますということ、何らかの形で説明することが必要なだろうと。

○芦原委員 おっしゃるとおりだと思います。

○佐久間副部会長 そちら辺をもう少し書き込むようにします。ここは評価の所なので。先ほどバリデーションの所で、やはり一緒になると思うので。

- 鎮西部会長 ありがとうございます。続いては、ここは出していただいたところで、岩崎先生、頂いた原稿で、このリテラシーの部分はありますか。
- 岩崎委員 書いている途中です。本日は、その全体像をお伝えしようと思います。医師に対して、データ、数値が出てくるときに、その数値は計算に用いる画像データの質によって変わることが挙げられます。また、数値シミュレーションでは、モデル化を行い、構成方程式を解きますが、計算のために与える物性値の値がどのくらい実際の患者の値と異なるかによって、数値シミュレーションの計算結果は変わりますし、医師等によって取得される画像データの質によってもモデル化したものと実際の形状に違いが出てきて、計算結果に影響を及ぼします。その点に関して、例えば撮影の条件とか解像度、例えば石灰化のようなアーチファクトが入るようなことに関しては気を付けなければいけないとか、そういうことを記載するというのを考えておりますがいかがでしょうか。または、もう少し御自身が形状をセグメンテーションをする場合を踏まえて、こういうことに気を付けたほうがよいということを書くのか、どこまで踏み込むのかについて共有させていただければと思います。若しくは、何をここでリテラシーとして書くことを期待されているのかを教えていただけると、書きやすいと思った次第です。
- 鎮西部会長 考えていたのは、先ほど先生が最初におっしゃられたほうで。後者の、例えばドクターの診療行為とか、あるいは診療の後の画像からのセグメンテーションとか、そういうドクターの行為そのものは数値計算の入力となって、それが及ぼす影響というのはあまり考えていなかったような、確かにそういうのもあるなど、今、思っていました。
- 佐久間副部会長 後半の部分は、そういう意味では、後で出てくるバリデーションのところ、あと、それから出てきた、いろいろなパラメータの感度の問題に戻ります。いわゆるセグメンテーション性能が結果に影響を及ぼすということであれば、例えば同じCTを見ても、セグメンテーションを出したときに違ってくると、数値計算でどっちかということになったら、これはまずいわけです。だから確かに FFR の例では画像から形状パラメータを抽出することを、サービス提供側でやるケースがあります。この場合セグメンテーションの個人的なスキルによるばらつきはある範囲に抑えられています。一方、この作業を医療現場でやることを想定するのであれ

ば、異なる経験レベルを持つ様々な先生がセグメンテーションを実施したとしても、同じ結果が出ますということを保証しなければなりません。このようなことを考えることはあると思います。それは前半のいろいろな現況によって変わってくる。数値計算というと、何となく1個のデータが出てきたらそれが正確であると認識されがちですが、この報告書全体の不確かさということ強調しているのは、このような危うい部分があるのだということ自体、理解していただきたいということかなと思います。

○鎮西部会長　　そうですね。ですので、恐らく文章量としては、それほどたくさんいろいろ必要なわけではないので、例えば今、ここでパッと見えている、和田先生が書かれたものぐらゐの感じでよいと思います。

ドクターのそういう作業というのが、数値計算の入力の一部になり得て、また、それも誤差になるかもしれない。そのようなときに我々が考えるのは、結局、入力に対する感度の問題ですよ。ねということをやって、そういう感度という形で数値計算の説明ができているところに関係してくるかもしれないということで、それが分かればよいのではないかなと思います。

○岩崎委員　　承知しました。そのような方向で記載します。

○鎮西部会長　　恐らく、ドクターが自分で何かやって、ここは曖昧さがあるよねというのは、皆さん自分で分かると思います。ただ、それが数値計算に最終的にどのように効いてくるのかということに関しては、必ずしもそうでもないだろうということで、ドクターにもその辺りを理解していただくことが必要なのと、プログラムを作る人たちも、そういったところも考えていただく。恐らく医療機器開発の中では、この辺り、ユーザビリティ解析の一部としてやられることになるのだろうと思います。

○岩崎委員　　ありがとうございます。

○鎮西部会長　　やっとな最後の部分になりましたけれども、この部分ですが、すみません、私、お配りできなかったもので、今日、ここで説明させていただきます。実は用語の中に、信頼性と信憑性という話を追加させていただきたいと考えていまして、これは、前回8月の会議のときに議論になったところです。信頼性というのは、ここでは数値計算の結果について、その指示するエビデンス等について、コンセンサスを持って受け入れられていること。信憑性というのはそこまで至っていないこと。ただ、その分野で、その結果については受け入れるということで、受け入れられていること。結論

について受け入れられている状態で、信頼性というのは、エビデンスをもって数値計算について V&V がなされているというように、そういう状態というように理解しました。曖昧さの定量化といった話も、当然そういう信頼性の話の一部というようになってきます。ここは曖昧さと言っていますけれども、不確かさかもしれません。その辺りは私もまだ言葉がぐらついているところはあるかと思えます。

あと、この注では、別のこととして、信頼性という言葉が、往々にして信じられる、あるいは頼っても構わないという意味で使われるので、信頼性とはというのとはまた全然別の意味で使いますということをいっています。

第6章ですが、ここで今までちらちらと出てきているのですが、エビデンスの中で大きく分けて、直接その患者あるいはその患者群で測れるエビデンス、あるいは計測結果がアベイラブルかどうか。それがなければ動物あるいは *in vitro* で行うケースがあるということで、エビデンスを大きく2つに分けます。更に、エビデンスとエビデンスをつなぐロジックも、受け入れられているロジック、あるいは構成論的に、あるいは理論的につながっているものと、あとは経験論的に理解されているロジック、いろいろあるだろうということで、そういったエビデンスとロジックの強度に分けて考えていきたいと思います。ただし、数値計算の場合には、エビデンスの中で、入力となるエビデンス、それから、ベリフィケーションとバリデーションで使うエビデンスに分かれてくるということ。

続いて、実はロジックの中には、いわゆるモデルが含まれていて、構成論的に導出されるモデル、実験式によるモデルの2種類があり得るということ。更にそのモデルが、それぞれコンセンサスを得ているか、それとも、まだそこまで至っていない、仮説という状態なのかということ。構成の段階のモデルというのは、そのモデルの V&V というのも必要になってくるが、コンセンサスを得たモデルの場合は、基本的に V&V は要らないと言っても構わないと思います。ただ、ここで医療機器のバリデーションという観点で言うと、そのモデルを使ってよいかというバリデーションは当然必要です。

6.2の必要なエビデンスの考え方ということで、では、ここで医療機器のバリデーションという位置付けで考えたときに、それぞれ数値シミュレーションが医療機器の品質そのものである場合と、

評価に使う場合とで分けて考えるとき、まず、数値計算が医療機器にある場合ということで、この表は構成論的なモデル、それから、実験式的なモデルという分け方にしています。縦軸は、直接的なエビデンス、要するに、患者さんで測った、あるいはその対照群で測ったといったようなもの。それから、それに対応するものとして間接的なエビデンス、人間で測ったものは、群が違うと、それで直接的にはならないことがあり得るわけですが、ここでは動物でというか、in silicoとかそういったものを考えるということで、A、B、C、Dの4象限それぞれで考えてみました。

まず、A1の、患者さんあるいはその患者群でエビデンスが得られて、計測ができて、かつ、モデルも構成論であるといった場合。一番何でも揃っているケースですけれども、この場合は、直接エビデンスを用いてバリデーションもできますし、また、そのモデルを使って予測の妥当性ですとか、その範囲といったことを明確化していくこともできます。モデルの適用範囲あるいはどこか特異点があるといったようなことに関するV&V、あるいは医療機器バリデーションのために必要とする直接的なエビデンスも、もしかしたら例数が削減できるかもしれないということ。さらに、この場合は、先ほど言った信憑性と信頼性のうち、信頼性を確立することは可能と考えられる。

B1は、エビデンスは直接的に得ることはできますが、実験的なモデルの場合、実験式モデルの限界を別途考えなければならないということで、A1よりもバリデーションが複雑化してきます。エビデンスの種類も増えてくる可能性もあります。B1では、適切なエビデンスがあれば、そのモデルそのものの信憑性ですとか、あるいは信憑性を信頼性に更にステップアップしていくといったことも期待できますということ。

C1、間接エビデンスの場合、この場合は一番多いケースで、例えば動物からヒトへの外挿を伴うケース、あるいはA1のケースなのですが、例外的に直接エビデンスが得られない、希少疾病の場合はどうするかということがある。この場合、モデルの種類とか、モデルの強度によっては、間接エビデンスを主体として、そういったケースについてもバリデーションが可能なケースが考えられる。

最後に、間接エビデンスだけ、かつ、実験式の場合というのが、結構書き方は難しいのですが、この場合、最終的にバリデーションができるかどうかは、個別の事例に依存してくるだろうと考え

ます。例えば類似の事例の臨床実績ですとか、臨床で実際に医療機器の位置付けとか、そういったことによってくるだろうということで、そういう書き方をしています。この場合に、間接的なエビデンスをもって信憑性に関しては OK とした場合に、得られる安心というか、信憑性しか得られないというか、数値計算の正しい正しくないではなくて、医療機器として使ってもよいということに関しては、結論が得られる可能性があるということです。

あとは、数値シミュレーションを医療機器の評価に使う場合は、上の例と大体同じですが、ただ、評価に使うということで、もう少しいろいろなところで厳しい考え方が入ってきます。まず、A2というのは、エビデンスがあって構成論的なものでやる場合、この場合は一番色々揃っているの、これは実績が蓄積してくると、こういう数値シミュレーションというのは、ほぼ直接エビデンスに準じるものとして扱うことも期待してもよいのではないかと考えます。

2番目に、B2、表の右上ですが、エビデンスはある、実験式的なモデルでも、数値シミュレーションを評価に用いる場合はどう使うか。これは B1、医療機器にする場合と同じなのですが、数値シミュレーションを直接エビデンスによって V&V することができるので、エビデンスさえ揃ってくれば、モデルと数値シミュレーションの信憑性を向上したり、あるいは信憑性から信頼性にグレードアップすることができます。

C2、左下側ですが、一番多いケースだと思います。間接エビデンスより構成論的なモデルを数値シミュレーションするケースですが、この場合、数値計算で直接的なエビデンスとは言えなくなってしまうので、間接エビデンスを補うものとして数値計算が使えるというように書きました。

最後、D2、間接エビデンスで実験的なモデルを得る数値シミュレーションを評価に使うとき、今後、評価に使えるかどうかというのは個別の事例に依存してくると思います。という具合に書いてみました。私からは以上です。この辺りは佐久間先生と一度議論した後、私なりにまたいろいろと考えて、場合分けに陥るのが最終的によいかどうかというのがありますが、取りあえずこういう具合にしてみました。佐久間先生、これは 2 週間前なのですが、議論した内容というのは大体合っていますでしょうか。他の先生方、いかがですか。

○佐久間副部長 佐久間です。多分、私とやったところをまとめていただいた

と思いますが、別の先生方は、これで何を考えているかというのは、ちょっと分かりにくいところもあるかと思いますが、先ほど物理モデルか実験式かという話のところ、実はこの部分に関連するという話をしました。大雑把に言うと、鎮西先生、詳しく考えていただいたように、うまく演繹的なモデルに則ってするとして、これは結構パラメータ設定がちゃんとできているかどうかの問題に持ち込むか。そうすると、これは論理的にちゃんとこれらをうまく定められるか。例えば画像から推定できるパラメータというのは、どこまで正確にできるかということが重要になる。これらを経験則に基づいて求める場合もあります。もう1つの議論はパラメータ感度の問題なので、パラメータ感度が大きく、パラメータ変動に対して結果が非常に敏感に変化するのだったら、本当にちゃんとパラメータ推定が正確にできているかどうかということが結構大きな問題になります。

先ほどあった、エビデンスがどこまで正しいのかどうかということに関係してくると思いますけれども、パラメータ推定に対して、これは不確かさということがある程度予測可能で、ある定量的な傾向を示せるのであれば、これを考えることで網羅的な臨床研究ではなくて、想定する患者数の中の代表症例などに対して、シミュレーションの機能を見ることによってバリデートできるのではないかという可能性を指摘しました。パラメータが論理的に求められる場合においても、そのような議論が出てくるかもしれないということです。

経験則についても、やはりヒトに対する経験則からきているのか、動物に対する経験則から出てきているのかによっても結構違ってきています。パラメータ感度の問題も関連します。また動物実験の場合は、ヒトへの外挿性が問題になるのだけれども、なかなかその正確性を証明するものがなさそうだとすると、この場合は、シミュレーションモデルが正確かどうかで見るのではなくて、これは医療機器ということになるかという結果がその評価によって有益かどうかと、機能を実現する上で、その機能を出しているかどうかという、いわゆる医療機器の臨床評価というか、そういう形で評価せざるを得ないのではないかという議論をしました。

演繹的なモデル化に則っていない場合は、更にやっかいで、動物で再現性が確認できる場合でも、ヒトへの外挿性というのは大きな問題になっている。ただ、そうなってくると、これは、なかなかその正確性を証する目標はまだなさそうだとしたことなのだ

けれども、この辺り、もう少し考えなければならないと思っています。

それから、vitro と vivo で、vitro のデータが取れている。例えば、取ってきた組織で分かっているけれども、システムでは分からない。また外挿性の妥当性とかというような話になるのでという話をしていました。この辺が多分、議論のポイントで、あともう 1 つは、推定する量が、ヒトでも計測可能かどうかというのも結構重要で、実験や臨床研究で計測できないのは結構やっかいではという話を議論していました。推定指標に妥当性がある場合は、これは OK としていないけれども、例えばその実験をうまくやりながら、実験とヒトのデータを合わせて、これはもう妥当だということを説明していくという戦略が考えられます。症例数の制限などから徹底した網羅的な臨床研究ができないといったときに、シミュレーターの特性とかを考えて、ここを整理する必要があるのではないかと議論しています。ヒトでできているのであれば、多分、先ほどの構成論的にできているものと生体反応モデルと、やはり少し考え方が変わってくるようなことを実は思っています。これが 2 分論ではできなくて、今日の和田先生の話では、多分、構成論的なモデルの部分と実験式的なモデルの部分で、そこでいろいろ出てくるのではないかと議論しているということ。大体このようなことですよ、鎮西先生。

- 鎮西部会長 はい。私の表だと、逆に単純化されすぎているところもあって、例えば感度の問題がどこに表れてくるかとか、そういったところが落ちてしまっていて。
- 佐久間副部長 それで、先生の話を受けて、ただ、先生の所は、それを先に言っていた表ですかね。
- 鎮西部会長 はい。
- 佐久間副部長 そういう意図だということを御理解いただいて、あと、御意見を頂くということではないかと思います。
- 鎮西部会長 ありがとうございます。佐久間先生、あと数分なのですね。
- 佐久間副部長 もう行かないとまずいです、皆さん待っているのです。すみません。また後で状況を伺います。
- 鎮西部会長 分かりました。佐久間先生、どうもありがとうございました。
 そういった内容で締めていく形で、あとは、審査部との協議、審査部的に受け入れられるかどうかといったことについての意見を頂くということと、我々は 1 年近く議論してきた中で、例えば高木先生から、実験よりも、むしろ数値計算のほうが、リアル

ブルなケースが出てきている。あるいは、実験でできないところを、積極的に数値計算で補完していく考え方というのが出てきているので、そういったものをどうやって入れていこうかということで、こういうマトリックスにしていって、埋められるところから、できるところからできるようにしていくといったことを考えました。

例えば、この表の中で、Dの部分というのは一番扱いにくいのですが、現実的には、ここに落ちてくるものもかなりあるかと思っています。一番多いのがC、なかなか理想的に良いというのがAということで、現実に出てくるCとかBのケースを、いかにして合わせ技にやっていくか。そういうときに、例えばパラメータの感度とかといった問題を含めてというときに、では、間接的なエビデンスで外挿してもよいかどうかといったことは、分かるようにまとめていきたいと思っています。先生方から、このまとめ方で御意見とか頂けますでしょうか。

○芦原委員 恐らくまとめ方はいろいろあって、鎮西先生がゴールさえ示していただければ、そこに向かって皆さんがやっていくことだと思います。まとめ方としてはこれできれいな答えだと思いますので、全然問題ないかと考えています。

○鎮西部会長 ありがとうございます。どこまで書けるかについては、審査での現状とか、そういったものもありますので、何でもかんでも書けるわけがないと思いますが、ただ一方では、新しい考え方が出てきていますので、そういったものをどうやって医療機器の開発、審査といったところに結び付けていくかということの道しるべになれるようなレポートができると良いとは思っています。そのためには、最終的に医療機器のバリデーションということで、6章の中でまとめていこうという、そういう考え方です。ですから、最後の所は、これは先ほど説明しなかったのですが、まだまとめきれていないのですけれども、エビデンスの集め方、エビデンスだけではなくて医療機器バリデーションとして考えたときの課題とかという形で、先ほど言ったような、いや、こういうケースもあるから、実験だけがゴールドスタンダードではないかもしれないとか、そういったことを指摘してまとめることを考えています。今は、まだ(1)しかなくて、数が足りないのですが、そういったところをまとめていこうと思っています。他の先生方はいかがですか。今日は時間が3時間過ぎましたので、これ以後は今後の日程の話をして、まとめたいと思いますが、よろしいでしょうか。

＜全体構成について～その他＞

○鎮西部会長　大変長くなりましたが、やっところまでまとまってきました。本当に先生方にたくさん原稿を頂きまして、だんだんこちらの頭の中のものもやもやした部分も、どこに向かってゴールすればよいかということも、大体出てきたと思いますので、そこをこれからまとめていくという形で進めていこうと思います。

最後、この後のまとめ方ですけれども、6章の部分は、まだいろいろ足りない部分がありますが、6章については、またもう一度原稿という形で皆様にお示ししたいと思います。それぞれの部分について、まず、先生方の中で、ここを直したいという所でコメントを頂いておりますので、取りあえず今日頂いている原稿で一旦まとめたものを、ワードのファイルの形で先生方に一旦お返しして、これからまた追加されたいという先生もいらっしゃると思いますので、その部分を含めて、一旦先生方で直していただいたのを吸い上げて、それを基にしまして、最終的には部会長、副部会長の中で決めさせていただこうと考えています。次回、11月11日だけでは、これはどう見ても無理がありますので、あと追加で1回は専門部会を開催して意見交換、最終的にはレポートについて、出来上がった形の状態で意見交換させていただければと思っています。その点については、皆様、お認めいただけますでしょうか。

議事については、また事務局から相談したいと思います。従前より申し上げておりますように、12月に親委員会がある予定ですので、そのときまでに確定版の原稿が出れば一番よいのですが、もしかしたら間に合わないかもしれない。ただ、先生方に12月までにもう一度時間をくださいというのも、かなり無理があると思いますので、その辺りの日程調整については、相談の上、また事務局から日程調整依頼させていただければと考えています。

ここまでの流れでよろしいでしょうか。もう一回追加させていただくということについて、特に異議なければ、そのようにさせていただければと思います。その上で、次回、11月11日は最終確認という位置付けでしたが、今日の議論を受けて、もう一度修正版のファイルを先生方にサーキュレートしまして、それを基に11月11日は、これから追加する部分を中心に詰めていくという形で進めさせていただければと思います。よろしいでしょうか。では、この進め方でよいということで、御了解いただいたということで、本日の議事は取りあえず以上ですけれども、事務局から他にあり

ますか。

- 事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） 次回の専門部会は、今、部会長からお話があったように、11月11日の14時から16時までの開催の予定です。詳細は、追って御連絡します。また、追加で開催する会については1回ということですが、念のため、予備日も含めて調整させていただければと思います。よろしく願いいたします。

<閉会>

- 鎮西部会長 他に先生方からはいかがでしょうか。本日の専門部会は大変長くなりまして、やはり3時間取っても、少し足が出てしまいました。ここまでとさせていただきます。皆様、どうもありがとうございました。