

## 第7回コンピューターシミュレーション専門部会

日時 令和3年1月21日(木)

10:00～

場所 ウェブ会議

<開会>

○鎮西部会長　今年もよろしくお願ひいたします。コンピューターシミュレーション専門部会の第7回目の会議となります。専門部会長の鎮西でございます。よろしくお願ひします。

今日の会議ですが、まず事務局から資料の確認、また出席者等について、お願ひいたします。

<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13名の委員のうち、現在8名の先生にWeb上で御出席いただいております。欠席の御連絡を頂いている先生は庄島先生です。遅れて出席されると御連絡を頂いているのは菅野先生です。芦原先生と太田先生が、まだお見えになっていないようでございます。

次に、配付資料の確認をさせていただきます。議事次第・資料目録、資料取扱区分表、資料1、資料2、参考資料1となっております。資料に不足等がありましたら、事務局までお願ひいたします。

次に、資料取扱区分表を御覧ください。資料1については取扱注意のため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。

また、議事録を作成するに当たって、確認の際に先生方に御協力いただく部分があると思います。この点、先にお詫び申し上げます。よろしくお願ひいたします。

本日は、専門部会として10時から12時までの2時間の予定です。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確認>

○鎮西部会長　では早速、始めたいと思います。本日のゴールですが、本日、この専門部会の報告書は、ほぼまとめてございます。それについて確認をしていきます。前回からのおさらいですが、前回おおよそ繋いでみたというところまでいきました。幾つかの宿題事項があり、また、その後に審査部及び厚生労働省本省より幾つかのコメントを頂き、それを基に修正を行いました。内容について、根本的な大きな御指摘は頂いておりませんが、幾つかの変更事項、修正点がございました。それらをまとめたものに、更に宿題としてエグゼクティブサマリーがないということだったので、私と佐

久間先生とで編集したものを連結してあります。今日の作業としては、修正した所、新しく追加したエグゼクティブサマリー等について確認をしていき、ほぼ完成版としたいと思います。今日は庄島先生が御欠席で、庄島先生にお願いしていたことについては、また後でという形になろうかと思えます。

では、始めていこうかと思えます。まず、ある程度大き目のところで、エグゼクティブサマリー的なものを付けました。その文章について、事務局で「はじめに」に追加したものと、末尾に追加したものがございますので、それを見ていこうかと思えます。

「はじめに」の文章は、もしかすると元にあった文章と重複しているかもしれないので、そこは整理していきます。91行目から106行目までが、追加した文章になります。

佐久間先生、こうやって見てみると、後ろに出てくる事項とほぼ重複しているので、ここにはなくてもいいのかなと思っているのですが、いかがですか。新しく追加したのは、この2つのパターンについて論じました、2016年のレポートとの違いは、マルチスケールや、マルチフィジックモデルとか、そういったことです、具体的な品目についての話はしていません、未承認のものが含まれています、ということなので、「未承認のものが含まれています」というのが、恐らくどこかに1か所あればいいのかなと思っていますので。あとは、書いた文章は、ごく短いレジュメが必要なきに、これを使えばいいのかなと思いました。

○佐久間副部長 重複であるということであれば、それでいいのではないかと思います。

○鎮西部会長 事務局はいかがですか。ここにあった文章を削除して、ここに入った。

○事務局（浜岡先端技術評価業務調整役） そのとおりです。

○鎮西部会長 これがなければいいのかな。こうしておけば、重複点はなくなると。

○佐久間副部長 修正方針だけ決めて、あとは会議で直していけば良いと思います。

○鎮西部会長 そうしましょう。

あと、エグゼクティブサマリーが一番末尾に付いていますので、一気に飛びます。6.3のまとめ、6.3がいいかどうか、これは7にしましょう。「まとめ」ということで、この「共通」とかいうのは、うるさいので、こういった所は後で修正します。ここは何で共通となっているかと言うと、このエグゼクティブサ

マリーを書くに当たって、読者別に抽出した書き方をしております。例えば企業・大学の研究者向け、審査・IRBの方、医学・生物学の専門家向けという3つの書き方をしています。

上に戻って「共通」という所から見ていきますと、このレポートでは、こういう点についての議論が重要だということで、4.2.2節から4つの事項を書きました。A)、B)、C)、D)とあって、まずA)がシミュレーションモデルに幾つかの違いがあります。例えば演繹的に得られたモデルなのか、実験式的な帰納的なモデルなのかといった違いです。その違いが、特に仮説段階のモデルというのは、モデルのバリデーションそのものが必要になってくるということを書いています。まず、その区別を付けましょうと。

B)ですが、パラメーターとか計算条件というのも、そこにも曖昧さ、不確かさが入ってくるということです。それを定量的に扱う手法として、UQ、そして実験とシミュレーションの定量的比較といったことも書いていますので、そういったことを留意してください。

C)として、実験結果の内挿と外挿の考え方で、「内挿」「外挿」という言葉についても、後で定義を作りましたので、それを見ていただきます。

D)として、これはちょっと毛色が違う話かもしれないのですが、数値シミュレーションを実験結果の妥当性の考察に使うこともあり得る。数値シミュレーションのほうが間接的な実験、直接にその患者群でできない実験に対しても有益なことがある。4.1.3、4.1.4で、そういったことが出てくるので、読んでください。

あとは、V&V40に出てくるフレームワークです。V&V40とはこういうものですと。このレポートではV&V40を基本としつつ、これからの数値シミュレーションの発展、例えば生理現象と物理現象の組み合わせ、マルチフィジックモデル、あるいはマルチスケールの解法といったような課題を論じたとしています。

続いて、大学・企業等の開発者向け、主に工学系の方には、UQといったことについて、できることをやっていただきたい。ただし、UQを評価する万能の方法というのはないので、ここではUQを評価して、数値シミュレーションのバリデーションを行う一般的なプロセスを解説したということで、これは4.1.3で説明している事項を、そのまま書いています。場合によっては実験結果を上回る形で数値計算が可能ということもあるということを書いています。

続いて、審査関係者の方に向けては、このレポートでは、数値シミュレーションの妥当性確認と医療機器の妥当性確認、バリデーションというのを区別します。医療機器のバリデーションと言うと、どちらかと言うと生産、品質管理といった話になるのでしょうけれども、ここでは数値計算のV&V中心です。ただし、6.2では、そういったものを経た上で最終的に医療機器のバリデーションに響いてくる事項として、先ほども挙げているのですが、シミュレーションモデルの性質、エビデンスの性質といったことに関して、4象限の分け方をして論じています。

あとは妥当性確認、ベリフィケーションに関しては、答え合わせですので、当然実施するといったことと併せて、必要な精度でできることを確認するというのも実際の応用では必要だということを描いています。また、審査関係者向けということで、海外事例についても紹介してあります。

最後に、ドクター並びに医学・生物学の専門家に向けてということで、このレポートでは、循環系、特に血流解析ですとか、心生理機能、不整脈等の疾患モデルといった話が繰り返し出てきますので、是非そういう実例を見ながら理解をいただければということです。これらを通して、医療機器に関するシミュレーションの現在の動向というのが分かります。

数値シミュレーションの曖昧さ、V&Vという話がたくさん出てくるのですが、その中で許容できる誤差というのが、数値シミュレーションの目的で判断されるといったようなことを描いています。また、数値シミュレーションによって、in vitro 実験や動物実験の補完するときの考え方、あるいはその限界、また数値シミュレーションと実験結果の当てはめを主観的に行うことの危険性があるといったような話がありましたので、そういったことをここでまとめています。

今、少し時間を掛けて紹介した部分が、エグゼクティブサマリーとして書いたものになっています。エグゼクティブサマリーは、本当は結論がどうなったという形で書くのがいいのですが、なかなかこのレポートはその形式でまとめるのが簡単ではないので、こういったことを述べていますという紹介を中心に書きました。ここままで、先生方から気が付いた点、あるいは、こういうところに偏りすぎているといったような御意見がございましたら、手を挙げていただきたいと思います。お願いいたします。

実は、後で先生方に御意見を頂こうかと思っていたのですが、

このレポートの中で、例えば物理学的なモデルと生物学的なモデルという、対立構図と言ってしまうと変なのですが、そういう対比の仕方をしている所があるのですが、それは本当にいいのかというのが気になってきました。そのまま抜き出してきたので書いてあるのですが、ただ、注意書きとして、物理モデルだからといって全部が演繹的に出てきたものとは限らないし、実験式そのものもたくさんあるということで。生物学、生理学のモデルだからといって、ロジックの強度が劣るとか、そういうことを言いたいわけではないので、その辺りの書き方はもう少し配慮したほうがいいのかなと思いました。また後で、その事項については、先生方の御意見を頂ければと思います。

もう一つは、同じような話なのですが、「構成論的」という言い方をしたり、「演繹的」という言い方をしたり、そこにもばらつきと言いますか、表現の仕方で違いがあって、構成論と演繹というのは、厳密には等価ではないので、そこは区別したほうがいいのかなと思いました。

大体こういう文章にしてみたのですが、いかがでしょうか。高木先生、何か偏りがあるとか、そういった御意見を頂ければと思うのですが。

○高木委員

よろしいかと思います。正しく、演繹的かどうかと、要するに実験データありきで、それを合わせるように作り込んでいくのか、オートマップ的に下から作り込んでいくのかというのはスタンスの違いなので、どちらが優れているとか、優れていないではなくて、バリデーションの取り方が変わると思うのです。そういったようなことが記述されていれば。

要するに、ボトムアップ的に作ってくれば、出てきた結果が本当に実現象を再現しているかどうかの保証がされていないので、バリデーションはそこが重要になってくるし、逆に実験データをベースにしてモデルを作っていくようなものだとデータの再現性はいいにしても、そこから出してくる詳細な構造みたいなものが、本当に実現象を再現しているかどうかというところでバリデーションを取らなければいけないということで、バリデーションの取り方が違ってくるといようなことを少し記述してあれば、優劣の話でないというのが伝わるような気がしました。いかがでしょうか。

○鎮西部会長

ありがとうございます。バリデーションのアプローチが違うのだというのは、どこかで言っておいてもいいのかもしれないです

ね。そういう直接的な表現はしていないのだけれども、まとめるとそういうことになる。

○高木委員            そうですね。優劣でなくてスタンスの違いなので、それに応じてバリデーションの仕方も少し考慮しなければいけないというぐらいで、軽い感じでいいかもしれないですよ。

○鎮西部会長        ありがとうございます。

○和田委員            和田です。非常に全体的によくまとめていただいていると思います。モデルの捉え方、シミュレーションの捉え方、バリデーションの捉え方、そこは非常に議論したとおりに深く追及されているのですが、エビデンスの捉え方が、いわゆる従来の実験事実に基づくエビデンスの捉え方しかできていなかったのかなど。途中で、今回お送りいただいた資料で、「リアルエビデンスの定義がない」という指摘が事務局のほうからのコメントとして入っていたと思うのですが、従来はリアルエビデンスというのは、いわゆる計測事実という捉え方だと思うのですが、こういうシミュレーションをして理論から展開される事実と言うか、理論的にはこうなるのだというようなエビデンスの捉え方をに入れていただかないと、いつまでも医学の中で、こういうシミュレーションという捉え方をしてもらえないのではないかと思うのです。

資料の中では、「直接的エビデンス」、「間接的エビデンス」と、そこは分けていただいているのですが、どちらも従来を観察ベースのエビデンスだと思うのです。そういう物理シミュレーションというのは、多分実際に計測されていなくても、物理法則と言うか、そこは理論のところだと思うのですが、それで展開されて出てくる事実というのをどう捉えるかというところの解説も、ちょっと要るかなと思ったのですが、いかがでしょうか。

○鎮西部会長        ありがとうございます。そうですね、その部分は私も気になっていたのです。どこかに書いたつもりだったのですが、書いていないですね。

その中でエビデンスというものの捉え方についても、そういう意味での一文を、これは開発の方向けになっているので、どちらかと言うと、メッセージとしては医学・生物学の専門家向けに、そういう捉え方もあるのだというようなのがあったほうがいいですね。

○和田委員            そうですね。そこが現象論的モデルで展開した結果は、結局デジタルエビデンスと言うか、そういうことにはならない、やはりリアルエビデンスを信じなければいけないということにはなって

しまうのですが、さっきの物理モデルと生物学モデルの違いというところにも絡んでくるとは思うのですが、なかなか説明は難しいですが。エビデンスの捉え方まで踏み込んで、ここに記載するか、内容に含めるかどうかという議論も、最後にしていただければいいかなと思います。

○佐久間副部会長 佐久間です。今のところなのですが、少し意図は違うようですが、6.3 のまとめの D)、共通の所です。実は、和田先生がおっしゃっていたことを意識しているのがこの文章なのだと、今の議論を聞いていて思いました。

これは、実験の測定ができるものというのには限られている。それで、シミュレーションというのが、例えば物理法則ということで、ある程度構築されていると、先ほどおっしゃっていた法則に基づいて論理的に出てくるものかどうかということを考えてときに、数値シミュレーションによって妥当性の考察などに使うことについて指摘されているのではないかと考えています。これは応用の程度にも依存すると考えますが、和田先生がおっしゃっていた使い方とは、このようなことであるのか、あるいは異なることであるのかについて確認させていただけますか。

○和田委員 こういうことも含んでいますが、物理法則に従ったらこうなるはずだということも事実だと思うのです。

ごめんなさい、私が問題提起していて申し訳ないのですが、10時半から出なくてはいけない会議というのがありまして、30分ほどで終わると聞いておりますので、一旦置いておいて、戻ってきて、この議論が続いていたら参加させていただけますか。すみません。

○鎮西部会長 分かりました。この件ですが、今日、結論までいけるかどうか分からないのですが、時間があれば、また戻られてから扱うということで。時間が足りなかった場合も、ここは大事な話だと思います。例えばですが、機器の信頼できる法則に基づいて予測すると、こうなるはずだけれども、そうならなかったといった場合に、では何があるのか。そこには我々がまだ理解していないファクターが出てきているのかもしれない。それを解明するのは、医学なり生物学の課題という形で解析ができるから、そういう使い方もあるかと思うのです。

和田先生がおっしゃったような、そういう意味での物理法則から導かれる結論と言いますか、事項があって、それと実験事実と照合してみて、例えば食い違う場合に、それをどう理解するのか



というのは、また別の話だと。多分、そういう意味での数値計算の使い方ということなのではないでしょうか。また、この話は戻ってくるという形にしたいと思います。

モデルの話の中で、演繹的なモデル、帰納的なモデル、それと、あとヒューリスティックなモデルの扱いはこれでいいのかなと。演繹、帰納とってしまえば、ヒューリスティックは帰納のほうに入ってくると思うのですが、そこをどう扱うかというのは、どうすればいいのかなというのが、ちょっとあります。この辺りについて大島先生、あるいは光石先生、いかがでしょうか。

- 大島委員        まだ追いつけていなくて、今見ている資料と、先生が提示している所が少しずれているようで、少しお時間いただければと思います。これはページ数ですと。
- 佐久間副部会長    これは修正版が入っていると、行が少しずれるのですかね。
- 大島委員        そのような感じなのです。
- 佐久間副部会長    部会長はワードファイルなのですが、我々は PDF なので、PDF には修正記録が残っていて、行数が違うのです。
- 大島委員        それで、お話の内容は理解しているのですが、実際の文章との対応が、私のほうが追いついていかなくて。何ページになりますでしょうか。
- 佐久間副部会長    先生、80 行ほどずれています。
- 鎮西部会長        PDF 版で 2,132 行の所が、私の 2,209 行目になっているから、80 行ずれています。2,132 行目ぐらいに、A) というのが出てきます。さっきは削っただけですよ、おかしいな。
- 佐久間副部会長    PDF のほうは、修正の所も行に入っているのです。ワードは修正の所は行に入っていないので、その分だけ 80 行ずれるのは、そういうことだと思います。なので、PDF をベースにやったほうがいいかもしれません。
- 鎮西部会長        分かりました。
- 大島委員        今、4.2.2 節で、以下の 4 つの課題とありまして、ここの議論でよろしいですよ。
- 鎮西部会長        そうです。
- 大島委員        分かりました。
- 鎮西部会長        一旦停止して、PDF ベースでやります。私は横で必要な編集はやりますので。
- 大島委員        ありがとうございます。頂いた資料は前もって目を通させていたのですが、基本的にはきちんと網羅されているのかなと思っています。

あと、シミュレーションについても機械学習的に行っていくような側面があるので、そこの取扱いをどうしたらいいのかなというのは、個人的に疑問には思っております。

○鎮西部会長      機械学習との関係というのも、どこかで言及したほうがいいのかもしいかなと思います。まとめというときに。

○大島委員          そうですね。例えば先ほど和田先生がおっしゃっていたような、物理的な積み上げに基づいたシミュレーションというのは、実験よりも原理原則に沿っていますので、基本的には正しいと言うのでしょうか、そうなります。それを例えば機械学習することによって、不確かさなどを含めた議論ができるということと、あと感度解析によって、例えば最後の D)にも関係すると思えますけれども、例えば実験の正確さ精密さ、こういうものがないところをそういうことで補って、より実験にフィードバック、どういうパラメーターが重要であるとか、そういうことがフィードバックできるということが最近できていますので、そういう観点を入れてもいいのかなとは思っております。具体的な文章としてどう入れるかというのは、少しお時間を頂ければ考えますけれども、そういう観点を入れてもいいのかなとは思っています。

○鎮西部会長      ありがとうございます。基本的にここでまとめている事項に関しては、本文のどこかに出てきている文章を使っているので、本文の中で扱っている言葉で書いていき、少し足りない所は言葉を補う形だと思っておりますので。

分かりました。今日それをやる時間があるかどうか分からないのですが、確かに、これから出てくる機械学習での数値計算の使い方という話は、このレポートの中ではあまりページを割いていないのですが、そういったことに関しても、まとめの中でも、どこかに言及しておいたほうがいいのかなどは、今考えますので、今、文章を作れるかどうか分からないのですが、これは大島先生、佐久間先生、私とで、そこをどういう形でエグゼクティブサマリーに盛り込むかということで、宿題にさせていただいてよろしいでしょうか。

○大島委員          了解しました。3の③の光石先生と私の部分とか、いろいろな所に少し散らばったような感じで見受けられるので、私ももう一度読んで、文章で既に出てきたところをサマリーに反映できるように、ちょっと考えてみます。

○光石委員          付け加えていただければいいと思います。私書いた所には、そこは書いていないので、ほかの方が書かれた所があれば、本文

中にあれば、それをとしますし、本文中になければ本文中に書いておく必要があるのかなと思うのですが、そこが必ずしも全てを把握できていないので、よろしく願いいたします。

○鎮西部会長 　　実は、まとめ方としては、もう少しマシンラーニングとの関係というのはあったほうがよかったのかなと思うところです。今から新しい文章を本文に足すのは、時間的にも厳しいので、まとめる上で足りないところがあったら、このレポートでは、その部分に関しては十分に踏み込むことはできなかったが、これから大事になってくる分野だということをおけばいいのかなと考えます。

○光石委員 　　分かりました。

○芦原委員 　　芦原です。せっかく、ここにヒューリスティックな手法、いわゆる試行錯誤的な手法と書かれているわけですから、どちらかと言えば機械学習は、その自動化的な要素がございますね。そこに少し言及する形で発展されたいかががでしょうか。

○鎮西部会長 　　関係してくるとしたら、このヒューリスティックなという所で、本文でもそうなっていますので、本文で書いてある範囲の中で、まとめの中でもそういうことを付け加えていけばいいのかなと思います。

○佐久間副部会長 　　今の議論を私なりに整理しまして、理解が間違っていないかどうかを少し確認させてください。

これは和田先生が御指摘になっていたのは、物理法則が、ある程度厳密にできていて、こういう数値シミュレーションというものに対する信頼性が高い場合、例えば計算にもものすごく時間がかかるということはあるので、実際にそれでやるのは難しいのだけれども、シミュレーターを使いながら、様々なパターンを計算して、それを機械学習に応用する。そうすると、機械学習、マシンラーニングといったようなものを使うと、現実のデータに対して何か逆問題的に数値計算をする場合に、非常に有効なアプローチが出始めてきているといったようなところが、1つ大島先生がおっしゃったところかなと思ったのです。

あともう一つは、ヒューリスティックな方法というところで、機械学習を使うと、例えば曖昧さの問題だとか、そういうことに対して、これがある程度正しいということが前段の議論で出てきたときに、様々なデータを作ることができるので、そこで全体の推定方法としてのロバスト性を上げるといった場合に、この方法が効いてくるということによろしいのでしょうか。

- 大島委員 端的にまとめていただいております。先生がおっしゃった2点が、非常に重要な観点だと思っております。
- 佐久間副部長 ありがとうございます。それであれば、その論点でまとめる作業を集中してやりたいと思います。
- 鎮西部会長 様々な条件で計算させた結果を、マシンラーニングに入力として与えることで、ロバスト性を上げることができるという。
- 佐久間副部長 というよりも、計算の推定で行っているモデルの特徴を機械学習で抽出できるということで、in silico 学習などに、これが使われていくということをおっしゃっている部分が1点目で、それがある程度正しければ、芦原先生がおっしゃっていたように、様々な実験データと言っても、医学・生物学上のデータというのは症例が限られているようなことがあるのだけれども、シミュレーションを使いながらロバスト性を上げるという点という、2つの論点があるのかなと思って聞いていました。
- いずれにしても、これをやったときに、シミュレーションモデルがどこまで正しいかどうかということが、先ほどのバリデーションのレベルということが関連します。そのときに、このレポートで書いているようなバリデーションの考え方が、そのモデルの厳密さとか、レベルによって1か0かではなく、段階的に変わってくるという形なのかなと思っていたのですが。
- 鎮西部会長 ちょっとこの辺り、私はまだ頭の中でちゃんと整理できていないような気がしてきましたので、先生、また後でディスカッションをお願いします。
- 佐久間副部長 エレメントとしては、このレポートの中に入っているはずなので、その辺りをちゃんと参照しながら示しておくことをして、あとは限界についても、どうしてもバリデーションの問題は付いて回るので、そこをしっかりとっていくという形になるのかなと思います。
- 鎮西部会長 ありがとうございます。レジュメの部分は大体こういった形ですが、よろしいでしょうか。ではレジュメについては、和田先生から御指摘の点と、今出てきましたシミュレーションモデル、3種類のアプローチがあります。ヒューリスティックの手法という所を、今出ていたような観点で膨ませていくと、恐らくA)に書いている他に、例えばB)あるいはD)で、この後で出てくる、この審査関係というよりは、最後にデジタルエビデンスというものの見方ということで、この辺りに追記されるような形になってくるのかなと思います。これは早めに作業しなければいけないと思います

ので、この会議が終わりましたら、関係の先生方をお願いをしようと思います。事務局からもお願いします。お願いしますというのは、催促したり、最後にまとめるデッドラインについてもあろうかと思いますが、手伝っていただければと思います。

エグゼクティブサマリーに関しては以上です。残りの事項に関しては、この中に幾つか赤い文字で書いたり、吹き出しで書いてありますので、これを見ていこうと思います。まず、表現の揺らぎに関しては、私が分かるところで、ある程度は直しましたが、この後にエディトリアルということで更に見ていこうと思います。薄字になっている所は、もう解決したと、私が判断した部分です。あとは、リアルデータエビデンスの組み合わせ、リアルワールドデータとの組み合わせの話に関しては、本文中であまり出てきていないので、ここに書いてあるようにリアルエビデンスの話は出てきているのですけれども、むしろリアルエビデンス vs デジタルエビデンスという意味合いなので、いわゆるリアルワールドデータ等の話にはなっていないので、ここの部分は特に御意見がなければ削除してしまおうかと考えています。これは、どうでしょうか。よろしいですか。

- 佐久間副部長 削除していいと思います。ここの部分は、あとで繰り返し出てきましたけれども、実験データをどう使うか、計算結果をどう使うかという所の議論だと思いますので、先ほどのエグゼクティブサマリーに書いてあれば、これがなくても大丈夫なような気がいたします。
- 鎮西部会長 あとは、もう1つ、ユーザーコミュニケーションという言葉も、第5章で扱うということで考えていたのですけれども、結局ユーザーコミュニケーションという言葉は第5章では出てきていないのです。ここの195行目から198行目の間で、ユーザーコミュニケーションに当たって考えるべき視点についても言及しているかというのと、そんなに言及していないのです。出てくるのですけれども、そういう形にはまとめていないと。ですので、197行目の、この部分については、書きぶりをまた検討させていただければと思いますが、いかがでしょうか。
- 佐久間副部長 佐久間です。確認ですけれども、要はユーザーコミュニケーションというワーディングを使っていないというところが混乱するだろうということでしょうか。ここで言っていることは、先ほど例えば研究者はどのようにこれを見たほうがいいのかとか、評価する側ではどう見たらいいのか、開発する場合にはどうしたらいい

のかといったようなことをまとめているので、そういうことを書くということですね。

○鎮西部会長 はい、そうです。

○佐久間副部長 これは表現の問題だということだと思いますので。

○鎮西部会長 はい、そう思います。次に、想定読者の所は、エグゼクティブサマリーを書いたときに書いた文章と差し替えています。あまり大きな違いはないと思います。続いて、定義の中で少し気になったのが、「数値シミュレーション」という言葉がたくさん出てくるのです。実は定義の中では、コンピューターシミュレーションという言い方をされていて、数値シミュレーションという言葉が出てきていない。出ていますか、失礼しました。大変失礼しました。これはあるということでOKです。

あとは、内挿・外挿について宿題になっていたもので、考えてみました。数値シミュレーションで内挿というときに、簡単なのは例えば、数学で言うところの内分と外分のような違い。これは比較的すぐに説明できるのですが、我々が医療機器の評価などのときに、内挿・外挿という言い方をよくするのだけれども、それをどのように表現するかというのが、なかなか難しかったのですが、このような具合にしてみました。

まず数学的な意味で言うところの、 $x=1$  と  $x=2$  のデータを基にして作ったモデルがあって、 $x=1.5$  の点を推定します、あるいは  $x=3.0$  の点を推定しますといった意味のものが、1)。ただ、モデルを作ったとき、そしてそれをバリデートしたときに使ったエビデンスの集合の範囲内で、モデルを用いる、モデルについて解くことが、まず最初に出てくると。あとは、そもそものモデルの仮定条件、例えば動物実験を前提として作ったモデルをそこに当てはめるといった場合が外挿になる。逆に言うと、同じような仮定条件の範囲内で使うことが内挿なのだろうということで、2)を付けてみました。これでおかしくないですか。この続きは、あまり関係ないので削除しておきたいと思います。

○高木委員 高木です。表現なのですが、この  $[x_1, x_2]$  というのは、区間  $x_1, x_2$  のことを言うと思うのですね。 $x_3$  というのは、 $x_1$  以上  $x_2$  以下ということですよ。

○鎮西部会長 はい。

○高木委員 ですので、 $>$ 、 $<$ 、以上以下の記号を使って、 $X_1 < X_3 < X_2$  みたいに、区間で挟んだ形にしてやらないといけないのかなと、細かいですが。

- 鎮西部会長      そうですね。
- 高木委員      外挿も同じで。
- 鎮西部会長      数学とかに慣れた人だったら、これでも別に構わないかもしれないけれども、そういうことでしょう。
- 高木委員      いや、数学で慣れた人だと、これは多分、区間の定義だと思ってしまうので。この間にある数ということですよ。
- 鎮西部会長      はい。
- 高木委員      外挿のほうも同じなので、区間外にあることを言えばいいと思うのですが、 $X_3 < X_1$ 、 $X_2 < X_3$  と書いてしまったほうがいいかもしれないです。そうしないと、 $X_3$  というのは、そのもの自体が区間を表わすことで、その間の数を表すということになってしまうかと。
- 鎮西部会長      なるほど。いろいろと調べてみたら、統計学や機械学習の人たちも、内挿とか外挿という言葉を使っていらっしゃるようですので、彼らの表現を基にして、本レポートで 277~279 行目の定義を入れています。この辺りは、こういうものを引いてくるのはいいのかというがあるので、書き方については事務局と相談して、編集で決定しようと思います。大体こういう言い方でいいのですか。
- 太田委員      すみません、太田です。2)の「モデルが依存する仮定条件の範囲内でモデルを用いること」ですが、モデルがモデルを用いることになって、主語は。
- 鎮西部会長      ああ、そうですね。
- 太田委員      モデルを依存する仮定条件範囲内で用いることですか。
- 鎮西部会長      上と合わせて、モデルのほうと、バリデートした際に用いた仮定になる。あと、用いるという言い方がいいのかどうか。これは要するに解くことですので、数値シミュレーション。
- 太田委員      すみません、私が間違えたのです。モデルが依存する、「モデルが」で切るのではなくて、「モデルが依存する」という意味なのでですね。
- 鎮西部会長      モデルが依って立つ仮定の条件がありますよね、という意味です。
- 太田委員      内挿・外挿は、この動物実験の例を用いていけば、自分で内挿の範囲や外挿の範囲が、かなり自分たちで決まることになるのでですね。動物実験もモデルの依存する仮定条件の範囲内だと考えれば、動物実験で得られたデータも内挿であると言い切る人が出てくる可能性があるわけですが。

- 佐久間副部会長 佐久間です。動物実験で得られたデータで構築、検証したモデルがあれば、そこがどこまで現実だということを確認するということで。
- 太田委員 そうですよ。
- 佐久間副部会長 そういうことだと思いますが。ここでは言葉の考え方なので、その意味になっていると思いますが。
- 太田委員 私自身は理解をしました。ありがとうございました。
- 鎮西部会長 それでは、今、右側にワードの画面は見えていますか。今、ちょっと変えてみたのですが。
- 太田委員 ああ、はい、見えます。ありがとうございます。
- 鎮西部会長 まあ、エビデンスは、例えば計測データに関しての値の範囲という意味で、集合の範囲という言葉を使うのか、それとも動物で取ったエビデンスですよ。では、それを人間に当てはめるというのは、いいのでしょうかといった意味ですので、効くのかどうかの違いだと思います。ですので、この 2) に関しても、上と合わせて、モデルを構築、バリデートした際に用いた、置いた何らかの条件があって、その条件の外で使うことが外挿です。例えば、今言ったような動物で作ったモデルを人間に当てはめると。それで、どこまでを仮定条件でいくということによって確かに変わってきます。例えば、*vitro* でやった結果を実際の患者さんに当てはめるというケースが仮定として受け入れられるのか、それともそこにやや飛躍があると見なすのかというのは、問題それぞれで違ってくると思うのです。
- 太田委員 そうですね。そうすると、この例の「動物実験で」での前に、これはバリデートされていない動物実験で得られたという意味ですよ。
- 鎮西部会長 人への外挿性がバリデートされていないということになりますね、厳密に言うと。ですので、これは例を挙げると、またいろいろと突っ込みどころが増えてくるだけかもしれません。
- 佐久間副部会長 例は取ったほうがいいのかもありませんね。
- 鎮西部会長 はい、取りましょう。この「数学では」という辺りも、説明として要りますか。なくてもいいですよ。
- 佐久間副部会長 いや、私は入れておいたほうが何となくイメージが分かるような気がします。
- 鎮西部会長 分かりました。では、参考と書いておきます。
- 佐久間副部会長 参考ということで、数学ではこういうことだけで、少しそれを概念拡張しているので、いわゆる領域だということを書いてい



るというイメージが、これで明確に出るような気がするのですけれども。

○鎮西部会長 はい。

○佐久間副部長 これを適用する範囲を言っているのです。それで、領域を定義するとき、今、先生がおっしゃったモデルを構築、バリデートした際に用いた条件ということを考えているということかなと思いますけれども。

○鎮西部会長 はい。

○高木委員 高木です。今、このモデルが依存する云々と言っている所なのですけれども、ここは単純に「モデルの仮定条件の範囲内で」では駄目なのですか。「依存する」というのは必要ですか。「モデルの仮定条件の範囲内で」とシンプルに言ってしまうえば。

○佐久間副部長 佐久間も賛成です。

○鎮西部会長 そうですね、はい。

よろしいでしょうか。では、続けていきます。高木先生、これはどうでしょうか。平仮名の「もと」というのが、どちらがいいでしょうかという趣旨のことなのですが。

○高木委員 ああ。

○鎮西部会長 何か、どちらでもいいような気がするのですけれども。

○高木委員 どちらでもいいですね。英語で書く場合、base になると基礎の基を使うのですけれども、「based～」の base を使うのですけれども、別にそれほどこだわりがあるわけではないので、お任せします。皆さんで統一してもらえばいいです。

○鎮西部会長 はい、承知しました。では、これは後で、編集部の事務局と相談します。あとは、佐久間先生、これは佐久間先生でいいのかな。これは菅野先生の部分ですよね。これは、そのように書き換ええます。

○佐久間副部長 菅野先生の部分。ということは、45° というのは結局、相関が高いということだと思ったので、そのほうが適切かなと思いました。

○鎮西部会長 はい。相関が高いというか、何か素直に 1 対 1 に対応しているという意味です。

この辺り、図番に関しては、もう修正いただきました。

ここに、リアルエビデンス、デジタルエビデンスという話が出てきているので、ここを引用しながら最後にまとめていくと。

あとは、ここはどうすればいい、どうしようと思ったのかな。ここは、また後で確認します。参照が分からないというだけです。

ので、ここでやることでもない。

ああ、この書き方が、私はちょっと分からなくて。もしかすると、これは何か編集のときに間違えたのかもしれないです。

○佐久間副部長 どこですか。

○鎮西部会長 1,339行目なのですが、これは力学的な方程式が出てくる話ではないのではないかと思ったので、これはどうすればいいのかなと思ったのです。これは力学的な方程式という意味でよろしいですか。これは、高木先生でいいのですか。高木先生、お願いします。この電気刺激のモデルの中で、力学的な釣り合いの式というのは出てくるのですか。

○高木委員 そうですね、「力の方の」というのは、力学的な階層性ですね。

○鎮西部会長 分かりました。では。

○佐久間副部長 「力学的な階層性を記述する方法は」ということですか。細かな話になりますが。

○高木委員 これは電気と力で分けているという、雑な文章ですね。

○鎮西部会長 分かりました。今、修正しました。

○高木委員 先ほどの「もと」の話なのですが、  
「もとの微分方程式」の「もと」と書いてあったのであれば、それは「元」のほうですね。「もととなる」であれば、私は基礎の基をよく使うのですが、「元の」ですと、普通は日本語ですと元気の「元」ですよ。

○鎮西部会長 はい、分かりました。

○高木委員 それは、お任せします。単純に私の変換ミスの可能性がります。

○佐久間副部長 式の展開の中で出てくるときは「元」、それから論理構築の中で根拠として基づいているときは、基礎の「基」というイメージですね。

○高木委員 そうですね。

○鎮西部会長 なるほど。

○高木委員 式においても、「もととなる」というときに、それがベースになっているという、ベースという単語を使うときには結構、私は基礎の「基」、ベースの「基」を。日本語では正しい使い方かと思います。

○鎮西部会長 図の番号等に関しては、かなり全体的に修正が入っています。

この赤字の山田先生の記事について、引用形式に書き方を改めておこうと思います。

あとは、これは恐らく誤字なので直しておきます。49 ページの、

これは「生じる」ですよ。

- 中村委員 中村です。多分、私が書いた所だと思うのですが、「生じる」の間違いです。
- 鎮西部会長 この文章が、私どうしようかなと思っているのですが、「生じる」の間違いです。
- 中村委員 そこですよ、1,575、1,576行目ですよ。
- 鎮西部会長 はい。
- 中村委員 先ほど見直して、文章をそのままカットしたほうがいいなと思いました。
- 鎮西部会長 ああ、その1文、ここですか。
- 中村委員 そうです。すみません、ざっと書いていて。それがなくても十分意味は通じると思いますので、そのまま取ってください。
- 鎮西部会長 承知しました。この辺りも後で最終的に調整します。
- 中村委員 はい。
- 山田委員 山田です。先ほどの引用の所ですが、私が書いた所に私の図を引用するために、その文献そのものが今、引用された状態に多分直していただいているはずなので、それを引いていただければ、新たに文献を付け加える必要はないと思います。
- 鎮西部会長 承知しました。
- 山田委員 よろしくお願いします。
- 鎮西部会長 これは何かというと、図番が図1と出てくるけれども、これでいいのかという意味だと思います。これも後で、エディトリアルということで調整させていただきます。大体それぐらいでしょうか。
- あとは先ほど、最初のほうでも申し上げたのですが、幾つかの点について先生方に再確認ということで、例えば私の文章の中で構成論という言葉がたくさん使っているのですが、ある所では演繹的という言葉も使っているということで、その辺りをどのようにそろえるのか。私も哲学的な一番深い所になると、その辺りをどのように使うのがいいのかということに関して、やや自分の理解に自信がないので、先生方から御意見を頂ければと思うのですが。これは言い換えてしまって、構成論と書いてある所を「演繹的なモデル」「実験式的なモデル」という言い方に置き換えても大丈夫でしょうか。
- 佐久間副部長 概念的に言うと、演繹の対極にある言葉は、帰納法。
- 鎮西部会長 帰納です。
- 佐久間副部長 だから、それを実験的と言ってしまっていいのかという議論です。

○鎮西部会長　ただ何か、ここを帰納的なモデルと言ってしまうと、何のことを言っているのかをパッと見て分かりにくくなってしまいますからね。

○佐久間副部会長　はい、多分そういう言葉の厳密性を言ってしまうと分かりにくくなるということだと思います。いろいろな言葉が、先生方の議論の中に入っていて、ボトムアップ、トップダウンという考え方もあります。確認ですけれども、いわゆる物理法則などから密着してくる形のもの、実験データあるいは観測されたデータの事実に基づいて、それを含めてやってくるもの、それがクリアに2つに分かれるものではなく、ここに書いてあるものは全て渾然一体となるのだけれども、それがどちら側に重みを付けているかという議論だと理解しているのですが。そのときに、この言葉をどうするかという話ですね。

○鎮西部会長　はい。

○和田委員　すみません、戻ってきました、和田です。

○鎮西部会長　ありがとうございます。

○和田委員　多分モデルとしては、理論的モデルというか構成論的モデルというのと、実験モデルという形で書けばいいと思うのですが。先ほどの演繹か帰納かというのは、解析のアプローチのほうだと思うのです。モデルがそうになっているかどうかではなくて、結果から要素を推定するか、要素を積み上げてシステムの振る舞いを表現するかの違いなので、解析手法のほうは演繹的アプローチ、帰納的アプローチという使い方をするのではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。方法だと思います。

○鎮西部会長　なるほど。

○佐久間副部会長　今の御指摘は、モデルの作り方としては構成論的、実験式的というのは、ある程度妥当だと。あとは、思考の考え方として、法則から積み上げていきながら何かを実行させるのが演繹式であって、解析の仕方とおっしゃいましたが、それを実験から逆に構成要素を見ていくということが帰納になるだろうということなので、そういう立場で記述を見直して、そのバージョンを変えていくことをすればよいだろうという御指摘でしょうか。

○和田委員　はい、そうです。分かりやすく、ありがとうございます。

○鎮西部会長　なるほど。はい、分かりました。では、そういう観点で最後に揃えてみようかと思えます。ですので、場所によっては、例えば演繹とか帰納という言葉が残ってくるのは当然あり得るということですね。あとは、佐久間先生、覚えていらっしゃいますか。今、

メモがなくなってしまったのですけれども。

○佐久間副部長 はい。

○鎮西部会長 あとは、やはり前半のほうで申し上げたのですが、例えば物理学的モデル対、生物学的モデルという書き方になっている所を少し洗い出して、そういう対比の仕方をするのが意図ではないということで、どこかで断っておくぐらいで大丈夫ですか。

○佐久間副部長 鎮西先生と私とで議論している所が、委員の先生方にうまく伝わっているかどうか。少し補足をしますと、この全体、過去数回にわたってなのですけれども、物理モデルは何となく構成方程式もしっかりしていて、そういう部分でのモデルがしっかりしているというイメージは、共通認識があると思うのです。一方で、生理学モデルも、ある部分はかなり物理化学的な構成論的方法から出来上がってきているものもあります。一方で、現象をこう見たら整理ができるという、ある意味で構成論ではなくて、先ほどの言葉でいうと、実験の事実からまとめればよいという形のモデルもあるのです。恐らく、これは物理の中でも材料の特性を想定するモデルの中に入っている。何となく、物理モデル、生理モデル、生物モデルと言ったときに、どちらかという生物学的なモデルというのは、そういう色彩が強いよねという、何となくそういう認識を我々は持っているのだと思います。そこがあるがゆえに、これに対立されているような構図というのは、よくよくこれを見直してみると、前回の最後に出た議論では、パラメーターの設定そのものも、かなり実験的なところから出てきているということからいえば、たとえ構成方程式がしっかりしているものであっても帰納的な側面はあると。その辺りを対立概念ではなくて、きちんと説明したほうがいいのではないかというのが、鎮西先生と話をしていたところでした。その点をどこかに書いておいたほうがいいかなという議論を鎮西先生としていました。その辺りの捉え方、我々の問題意識は今申し上げたとおりなのですけれども、御意見を頂ければと思います。

○和田委員 よろしいでしょうか。和田ですけれども。そうですね。生物学的モデルというのは、まず2種類あるかなと。定量的に何か記述した、数式に落として記述する生物学的モデルと、事実を、論法というか、AならばB、BならばC、だからAならばCなのだというような事実を記述するようなものも、モデルといいますよね。数式ではないものも。まず、そこにあるということです。数式にしたときに、例えばバネを引っ張るといって、力と変位の関係が

$F=kx$  で表現されるというのは物理モデルでもあって、生物の変形を表わすモデルということも言えるのですけれども。物理モデルの場合、 $F=kx$  だったら、 $k$  の中身が何かというところまで落とし込んでいきますよね。応力、ひずみを使うとヤング率がどうか、形状、長さや断面積の影響も入ってくるので、そういったところまで分解して議論するところまでやるのですが、生物モデルだったら、 $F=kx$  のままで放ったらかしで、 $k$  を定める、実験的に決めるという捉え方をしますよね。だから、その違いを説明しろというのは難しいですね。 $F=kx$  というのは、物理モデルでもあって生物モデルでもあるということになってしまいますね。だから、数式で表す生物学モデルというのは、何かしらの物理的概念に基づいて作られ、いや、作られていないか。

○鎮西部会長      そうですね。生物学も、だんだん物質の間関係とかの形で表されるようになってくると。ただし、まだ完全に物質と物質の間の interaction という形で、全てのことを表わそうと思うと、ややこしすぎて、もう少し抽象化した形の具象化した形で表さないとかやっていかれないということで、それでいろいろな実験式が考えられている。恐らく、では  $F=kx$  の  $k$  が何でその係数でいいのか、定数でいいのかという話をやり出すと、物理学も物性がどうのこうのという話になってきて、そういう具合になってくると思うのですが。おそらく生物学に関して、我々は  $F=kx$  でいいじゃないですかという話に関して、では何で  $k$  が定数なのかという話を、今の生物学の一番先の人たちはそういうことをやっていて、それがきちんと数式の形で解くところに出てきていないから、何となく実験式というか、まだまだだよねという印象を我々は持っているのではないかなというのが、感覚的にはそういう感じがするのですけれども。だからといって、実験式が信じるに足りないものなのかというと、それは問題それぞれの事情によるのであって、実験式だからいけないというメッセージではないということを入れたいなと思っていました。

○山田委員      山田です、よろしいでしょうか。

○鎮西部会長      はい。

○山田委員      私たちの専門の複合材料をやるときには、macroscopic で Phenomenology、要は巨視的に見ての現象論的にモデルを作るという言い方をしているのです。多分、生物学は、そちらの観点にかなり近いというか、そういう観点なのかなと。細かいところまで全部還元していった追いかけるのではなくて、見えている所を物

理的な背景を踏まえてこうするというようなモデリングの仕方なのかなど。私も専門ではないので、そこはよく分からないのですけれども。ということなので、そのワーディングとして生物学的という言い方をされるということなのかなど私は理解したのですけれども、我々の分野は巨視的に見るといったり、一方でどんどんマルチスケールでミクロに見ていくという話もできるので。ということと、見えているものを素直に数式に落とす現象論的という言い方と、もう少しきちんと物理法則の元に辿っていつて何かを作っていくという話と、そういう区別の仕方をしているのと同じ話かなど伺っていたのですけれども。そういう意味で、ワーディングとして、この文章の中でどういう言い方がいいかということとは、そこはよく分からないのですけれども、そういう表現が出てくるのは物理モデルと生物学的モデルとの対比ということそのものは、我々の分野で考えるような対比関係と同じだとすると、私はすごく納得できたのですけれども。以上です。

○鎮西部会長      ありがとうございます。

○大島委員      よろしいですか、大島です。2,137行目にあります「生物学、生理学的な現象のモデル」という所なのですけれども、多分これは皆様もおっしゃっていることを考えると、現象を帰納的なアプローチによってモデル化したものが、生物学的、生理学的なモデルというようなニュアンスなのではないかと思っています。ですので、現象としては、物理関係はよく分からないけれども、とにかく現象があると。なので、それを、ある程度分かっているような規則性を使ってモデル化するという、ちょっと曖昧化したようなところを多分、生物学的、生理学的なモデルというのだと。一方で、物理モデルは、きちんとした原理原則があって、それがきちんと方程式の形の数式で表されていると。多分その対比だと思うのです。ですので、どちらかという現象があって今、演繹、帰納的ということも、それがアプローチだという話でしたので、そういう現象を基本的なアプローチによって表出されたものが、生物学、生理学的なモデルということ、このレポートでは定義していると、そのような意味合いなのかなどと思っています。

反対に、あまりこれをきちんと定義すると、できないというようなどころでもあるのかなとも思っています。

○鎮西部会長      今、大島先生、和田先生、皆様がおっしゃっているとおりだと思いますので、最終的に、このレポートをまとめるときに、こういうやり方でいこうかと思っておりますけれども、いかがでしょうか。

まず、ものごとをどう捉えて、何を突き詰めたかというところで、生物学の方はどのように現象を理解し、どのように表現するかというところの興味、ニーズというか、そういったものがある。あるいは物性論的な人は、その現象は起こっていることに関してはどういう原因でそのようになっているのか、それを物に還元していくとどうなるのかといったようなところがある。ただ、20世紀以降の生物学は、どんどん物質的なところも分かっているんで、その辺りの違いについては、あまり生物学だからこう、というそういう形でもないんで、このレポートの上では、数値シミュレーションという観点で言うと、どちらかという、今、ここの2,135行目から2,138行目にかけて書いてあるようなことになってきます。ただ、それは、だからといって、物理モデルのほうが厳密とか、そういうことを言いたいというわけではないといったような話を、どこか、このまとめの所に入れておくのがいいのか、どこかでそういうことを断っておくというぐらいでよろしいでしょうか。ただ単に、ものの見方という辺りのアプローチが違うというだけではないかなと思いました。

- 佐久間副部長 佐久間です。先生にまとめていただいた形と、あと、先生方から御指摘いただいた内容からいくと、今のようなまとめ方をして、誤解がないようにするということがポイントだと思うので、そこを記述する数行をどこかに入れるということでもいいのかなと思いました。
- 鎮西部会長 あと、その2つに関して言うと、バリデーションのやり方、アプローチは少し違ってきますといったようなことになるのかなと思いますので。
- 和田委員 そうですね、そこが大事ですよ。現象論を表すモデルで現象が合わないという、それは意味がないので、現象論を表す生物モデルは、やはりその背景になる理論に結び付くかというところがバリデーションになると思いますし、物理モデルのほうは、現象をどこまで再現できるかというのがバリデーションになるかなと思いますけれども、その解釈でいいですか。
- 鎮西部会長 帰納的なアプローチで組み立てられたモデルに関するバリデーションは、その帰納をしたときに何らかの仮定を置いているので、その仮定の中で矛盾が生じないことが、恐らくバリデーションになります。ただ、構成論的なモデルに関して言うと、構成論的に組み立てたつもりのモデルが、自らの構成論で出発とした事項と矛盾しないことが大事になると考えています。私は同じことを言



っていますかね。

○和田委員 いや、そこは違うと思うのですよね。

○鎮西部会長 やはり違いますよね。

○和田委員 物理的な法則に基づいて構成論的に作られたモデルは、そのままやると、多分、実際の現象と、特に生物などの現象は、なかなか合っていないのです。でも、そこは合う、何か構成論的なモデルを見つけるといところが大事で、現象が合うモデルを使ってしまうと、それは合って当たり前なので、今度は、構成論的なモデルに近づくかどうかといところが評価されるのかなと思ったのですけれども。

○佐久間副部長 佐久間ですが、その辺りは、2つのケースだけではなくて、鎮西先生がまとめられた 2,033 行の辺りに、多分その議論を限定的な形ではありますけれども、分類したのではないかと私は理解していたのですけれども。2,033 かな。これかな。

○鎮西部会長 ここです。

○佐久間副部長 ここかな。

○鎮西部会長 はい。

○佐久間副部長 そうですね、そこですね。それで結局、方程式が合っていたとしても、それが全て OK というわけではなくて、例えば構成論的モデルに対して、直接的な実験データがある場合はどうかということや、動物に関するデータしかないけれども、ヒトに関するデータはないということがあったときにどうするかという議論についてはある程度ここではされていたと思います。今のところはこの関連性で議論されていると理解していたのですけれども。この記述だけでは足りないですか。これ以上はちょっと言いにくいかなと思っていたところだったのですけれども。

○高木委員 高木です。和田先生が言っていたことに関して言うと、構成論的モデルは、普通、なかなか実際の巨視的振る舞いを予測するのは難しいので、バリデーションを取るのに実験データ、巨視的に取られた実験データが再現できるかどうかみたいところで議論するということがバリデーションを取っている。問題は、帰納的方法のほうだと思います。帰納的なものを使って何をするのか。

例えば、分かりやすい例だと、原子力関係の技術のもので見るならば、原子炉の状態でいろいろな動作状態の中で、実験的に情報として得られるものは限られている中で、そのパラメーターの範囲内で起きている事象を予測する。その予測できたものが本当に合っているかどうかというのを検証するのが、多分、帰納的モ

デルで。帰納的モデルというのは、実験データをある程度、例えば10点なら10点取られた実験データを基にして帰納的モデルを作ったときに、その中の条件にある100個の異なる条件を予測できるかどうか。それが予測できて、それが合っているならば、その帰納的モデルは、今、行われているパラメーターの範囲内での予測モデルとしてはしっかりできている。こういう使い方が多分、多いのですけれども、和田先生が言ったように、それから更にもう一步踏み込んで、それが構成論的に見たときにどのぐらい意味を持っているのか。そこで使われているパラメーターが、フィッティングされたパラメーターですけれども、どれだけ物理的意味を付けられるのか。これをもうちょっと巨視的な実験で検証する。その意味でのバリデーションというのもあるので、どのような使われ方をするかによると思います。一番重要なのが、帰納的モデルというのは、今、想定しているパラメーターの範囲から逸脱したときの予測精度は著しく劣ることが多い。原子力の話で言うならば、正常状態で作られたいろいろなデータから、事故のときの予測ができるかということ、フィッティングしているパラメーターの使っている範囲内を大きく逸脱してしまうので、すごく予測精度が保証されなくなってしまう。

一方で、構成論的モデルというのは、ボトムアップで作っているので、作った結果として、今、実験データが取れているところが推測できるならば、多少そこから逸脱しても予測精度が、ある程度保証されるのではないかという考え方ができるわけです。

これを医療関係で言うならば、例えば病態のシミュレーションをするときに、十分な臨床データがあって、その内挿のイメージで予測できるものならば帰納的方法で、ある程度の信頼性のあるデータを取れるのだけれども、すごく病的な状態になって、それを予測しなければいけないようなときには、そのパラメーターの範囲を逸脱してしまうようなときには、すごく予測精度が下がってしまうので、ある程度構成論的に作ったモデルで、今、分かっているデータを再現できることを検証するのにバリデーションをかけて、それを再現できれば、まれな現象として、レアな現象として逸脱しているものに対しても、ある程度保証ができるという考え方だと思います。ですので、もうちょっと簡単にまとめると、構成論的モデルに関しては、ボトムアップから作ったものが実際の臨床データ、その他のものを、ある程度予測できているかどうかによってバリデーションをすればいい。

帰納的モデルに関しては、使い方次第なのだけれども、例えば、今、想定できている範囲内で病態が変化したときの内挿的な意味で予測するならば、予測されたものがきちんと今のモデルの予測範囲内で正しいことを出しているかどうか。例えば内挿、モデルを作るのに使ったデータが飛び飛びすぎて、途中で、その間に極大極小があったりすると予測できないわけです。でも、十分にデータ数があれば、正規補間までいかないまでも、近いような補間で病態を予測できるわけなので、それがちゃんと予測できるかどうかというのがバリデーションだと思います。モデルを作るのに使われたデータをベースにして、そこからその間にある、中にある状態をきちんと予測できるかどうかバリデーション。

もう一步踏み込んで、帰納的モデルから更に病態の細かい因子、タンパク質が何に効いているかとか、そういう細かい因子まで踏み込むならば、和田先生が言ったような構成論的モデルをどのぐらい作るのに妥当な帰納的モデルになっているか。そこまで帰納的モデルに期待するかどうかということだったので、場合分けかなという気がします。

○鎮西部会長

ありがとうございます。おおよそ、先生方の意見を伺って、私も少し理解が進んだと思います。構成論モデル、実験式的モデルといったような書き方は、ここの見えている 6.2.1 節でやっている書き方と、あとは、もっと前のほうの 3.1. でしょうか、3 章で古典的な物理シミュレーションといったような話をしているところで、どこかに 3 のまとめとして、今、先生方から頂いた話と、2, 130 行目辺りでやっている話を一度、3 の中に、まとめた形で書いておくというのはいかがでしょうか。3 はいろいろありますよね。これは多分終わってしまっているのですよね。ですので、今、頂いた話、例えば、モデルに関してはいろいろな見方がありますと。それをバリデートするというのは、どういうこととといったような話を、3 の中で一度詰めた上で、それをもう一度簡単にまとめる形で、最後の結論の所に書く。あるいは、今ここで書いてあることを少し、今、議論した内容を踏まえて、バリデーションの仕方、アプローチというのがありますという形で、3 の所でまとめとして、もう一度書いておくといった形にしておこうと思いますけれども、先生方、それでいかがでしょうか。また少し文章が増えてしまうというところが出てしまうので、この書き方でいいかということに関しては、メールベースで確認させていただければと思います。佐久間先生、それでいいですか。そろそろ時間がないので。

- 佐久間副部長 はい。そう思います。それでいいと思います。そこにある要素は書かれているので、それを解釈するとき、こういう考え方だということのを少しまとめて書くようにという御指摘だと思いますので。
- 鎮西部会長 はい。
- 佐久間副部長 そこを書く場所に、短く端的に、今、頂いた表現を使いながらまとめていくということだと思います。それも含めてですね。
- 鎮西部会長 ありがとうございます。大体、私が気になっていたのは以上のことなのですが、ほかに何かありますか。あと20分ぐらいあるのですが、この後をどうするかについてです。まず、事務局から、最後、科学委員会全体での取りまとめの方法ですとか、いつぐらいにどういう形で公表されるのかといったことについて、事務局から説明をいただくことは今できますか。
- 事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） 今、おまとめいただいている報告書案については、1月の終わりぐらいまでに大体、大まかなところをまとめていただけてきたと思います。その後、関係者に対して、その案を示させていただいて、最終的な確認をさせていただくということで、2月末までに最終版をとということにさせていただければと思っております。その後、科学委員会は3月24日に開催されますので、そのときに報告書を上程していただければと思っております。以上です。
- 佐久間副部長 佐久間です。最終的には公表に至るプロセスの中で、前回、数値シミュレーションをやったときに、やはり、これは日本語のものだけではなくて、どこか論文に出せたらいいという話があって、きちんと、かなり短い時間で頑張ったということもあるのですが。これは今回もやったほうがいいのかどうかという点は、事務局サイドはどうでしょうか。
- 事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） 今、おまとめいただいている報告書について、日本語については、先に報告、公表させていただいて。
- 佐久間副部長 でも、そうすると、もう論文は出せなくなりますので。
- 事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） 論文にさせていただくときには、新たに内容として付加していただく部分を付けた上で論文にさせていただくという形になろうかと思えます。
- 佐久間副部長 それは少し前と状況が変わったということですか。
- 事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） そうです。前とは状況というか、取扱いを変えていて、まとまった報告書に関しては、なるべく早く世の中に公表したいということで取り扱っています。

- 佐久間副部長 分かりました。了解です。その点だけ確認したかったことです。これは何を新しいとするかですけれども、逆にレビューで出して、これを理解してということと、実はあり得るかなと思いますけれども、その辺りは要検討です。
- 鎮西部会長 前回の数値シミュレーションのとき、それから、光石先生が部長としてまとめられたAIのときには。
- 佐久間副部長 すみません、私、間違えました。数値シミュレーションは前回のものは出していないです。AIのときです。
- 鎮西部会長 あれ以来は出していない。
- 佐久間副部長 はい。
- 鎮西部会長 AIのときには、大意をまとめる形でレビューペーパーとして日本生体医工学会の英文誌に掲載しました。論文の形で出ているということで、ほかの研究の方からも、それなりに評価を頂きまして、Advanced Biomedical Engineering誌の中では、たくさん引用される形で、皆さんに見ていただく、当然、海外の方にも見ていただくというペーパーになったと思います。今回は、何かしら新しい要素を追加しないと、全く同じものを進めたというだけではいけないということで、どうでしょうか。やり方を考えてみようと思います。あとは、逆にそれで言うと、佐久間先生、時間的な制約でいうと、何がなんでも3月24日までにまとめるということではなくなってくるので、少し時間を掛けてもいいのかなと思います。
- 佐久間副部長 英文については、それで、何か付けて出してくださいというのは、多分これは、ここの話ではなくて、受けているジャーナル側の話なので、そこは何を受け取ってくれるかというところとの関係だと私は思いますので、その拘束条件が外れているのであれば、この日本語をしっかりとブラッシュアップしていく作業に集中するということになるのだと思います。
- 鎮西部会長 この専門部会としては、それで、この日本語のほうに集中していくと。あとは、例えば、何かしらの要素を追加して英語で出すかどうかですが、どうでしょうか。せつくなので、何かしらのものを出していきたい気はします。
- 例えば、FDAと意見交換とか、今回は全然なしできたのですが、この後、例えばFDAのTina Morrison氏と、こういうことに関してコミュニケーションしていくということに関しては、何かあり得るのでしょうか。その辺り、PMDAの国際部の進め方とも関係してくるのかなと思います。

- 事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） 今回の点に関しては、内部のほうでも検討させていただければと思います。
- 鎮西部会長 はい、承知しました。このレポートが出てからの、このレポートの活用の1つの方法だと思います。ほかはいかがでしょうか。
- 光石委員 AI のときには最終レポートを書くというか、パブリッシュされる前に、あれは英文で投稿したのですでしたか。
- 佐久間副部長 そうです。
- 鎮西部会長 AI のときには、最後に、アクセプトされるまで、少し日本語のほうの公表については待っていただいたということがあります。内容的には、もう完全に identical というか、英語のほうは全体の長さが当然短いので、全く同じではないのですが、エッセンスとしては同じもの。
- 光石委員 ある意味では要約版みたいになっていたわけですね。
- 鎮西部会長 はい、そうです。
- 光石委員 今回のが、そういうスケジュールに合うのか合わないのかというのも、ポイントかなと思いますけれども。
- 鎮西部会長 佐久間先生、どうぞ。
- 佐久間副部長 今回の判断では合わないということで。
- 鎮西部会長 はい、そうです。
- 佐久間副部長 それで、私が確認したいのは、かつての科学委員会においては、このアウトプットを英文にするということも、かなり重要だという方針があって、それをとにかく進めようという、全体としての動きがあったということなのですが、そこは取扱いが変わったということであって、英文に出すことについては、ある意味、優先度を下げたという理解だと思っていますので、そういう理解でよろしいのですよね、科学委員会の事務局としては。
- 事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） 事務局としては、英語での発表というのは重要視しているのですが、それに引っ張られて日本語で作成された報告書の発表が遅れることは好ましくないと考えておまして、まずは日本語の報告書を公表させていただいた上で、英語の論文で発表いただきたいとしております。
- 佐久間副部長 ですので、今回、これはやってみなければ分からないのですが、早く出すということによって英文が出なくなるということも、やむをえないという、PMDA の判断であるということですね。
- 事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） そうではなくて、英語の論文を発表することによって、全体が遅れてしまうということのほうの問題だと思っていますので、まず日本語のものを発表していただいて、

公表させていただいて、それから英語論文化という作業をしていただくと。英語のほうが遅れてしまうがために、日本語版が出ていかないということのほうが、すごく問題であろうと考えております。

○佐久間副部会長 その遅延の長さに関して、これが1年なら問題なのですけども、2か月なら問題ない、1か月なら問題ないということはあるのでしょうか。

○事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） その程度については、出来上がったものを速やかに公表したいというのが事務局としての意向でありますので。

○佐久間副部会長 日本文の報告書を迅速に出すことを優先すると理解したのですけれども、それでよろしいわけですか。

○事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） はい。

○佐久間副部会長 ですので、結果として新規性の議論から英文論文が出なくなったということがあっても、日本文の報告を出すことを優先した結果として許容するということと理解しました。

○事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） 別の専門部会で言いますと、日本語版を公表した後で、その英語論文化の作業をさせていただいて公表したという事例があって、そこは結構、その時間としては空いていたというような状況がありますので。

○佐久間副部会長 はい、了解です。そういった形の方向でやったほうがいいであろうという判断だと理解しました。

○鎮西部会長 はい、承知しました。

○佐久間副部会長 全く出なくなるということはないと思うので。

○鎮西部会長 あとは逆に、ちょっと現実的かどうか分からないのですが、これから頑張って日本語の要約版としての英語のものが仮に3月24日前に受理されていた場合に、例えば日本語版と英語版のどちらが先に出たのかという議論が起きた場合に、英語版のほうが先に受理されてというのが許容されるという点についてはいかがですか。日本語版と英語版のどちらを優先するかということ。

○事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） あくまでも科学委員会の報告書として頂くものは、日本語版が正式な版ということでありますので、英語の論文といっても報告書そのものではないでしょうから、このところは仮に英語の論文として先に出たとしても問題はないかと考えております。

○鎮西部会長 なるほど、分かりました。ありがとうございます。

○佐久間副部会長 そちら辺は具体的なことが出てこないの分からないという

ところがあると思うので。はい、了解しました。

○鎮西部会長 現実的に、それほどすぐに作れるかという。

○佐久間副部会長 いや、作れるとは思えない。

○鎮西部会長 ありがとうございます。内容については、あと、幾つか細かいところ、それから、今日、宿題にした、例えばヒューリスティックなモデルというところについて、マシーンラーニングとの関係を明記するということ。

3章のエンドの所にまとめということで、この専門部会で考える生物学的なモデルあるいは物理学的なモデルといったことが、どういうことであって、こういう意味ではないのですといったようなところを追加すること。その辺りをこれから、そんなに新しい文章を追加するわけにはいきませんので、手短にまとめた上で、1月エンドで、この専門部会の原案という形でまとめて、メールベースで皆様に最後にチェックいただいた上で、その後は事務局との調整という形で進めさせていただければと考えます。こういう進め方でよろしいですか。事務局から何か追加があれば。

○事務局（刈岡先端技術評価業務調整役） 進め方については、特にございません。

○鎮西部会長 はい。

○佐久間副部会長 佐久間ですが、和田先生が戻られた後で、その間にしたこと私をもまとめなければいけないので、全体と、その前後のことで、この理解でいいかどうかを最終的に確認させてください。

和田先生の論点は、物理法則がしっかりできているものに関して言えば、そこで出てきた計算結果というものを、ある種の信頼性を用いるものだという考え方がある。それをエビデンスという言葉が使われましたが、それを例えば何かの評価とか、そういうところに使うことができるであろうという視点があるだろうということをおっしゃったのだと理解しています。

それで、もう1つの論点は、機械学習の議論との関係から言うと、機械学習に用いるときの1つの現実的な利益として、非常に複雑な数値計算をするということが計算コスト的にも非常に難しいときに、機械学習という新しいテクノロジーが出てきたことによって、厳密なモデルで作った、先ほど和田先生の言葉で言うとエビデンスと言いますか、実験データに相当するものですが、それを生成しながら、in silicoで、ある程度学習させることによって、問題を解くといったようなことが、ある程度現実的な計算コストでできるといったテクノロジーが出てきたという点がもう一



つ。これは多分、大島先生が指摘された文章の中に入っていた点です。

それから、ヒューリスティックな方法ということからいくと、実際には実験データもあり、それに関連する和田先生が御指摘になられたような物理法則として厳密な計算ができているものについては、それをエビデンスというか、実験データとして使いながら、曖昧さの定量化の問題などに適用し、解析の質を向上させる、あるいはシミュレーターの特性をこのような計算を活用して確認して、シミュレーターの質の向上につなげるといったような考え方があるのではないかということ、全体としておっしゃっていたように思いますけれども、そのような理解でよろしかったでしょうかということ。

○和田委員      そうだと思います。エビデンスの捉え方を広げないと、多分、今までの考え方を拡張することはできないとは思っています。ただ、やみくもに増やすのではなくて、今回、いろいろ議論したのは、やはり検証とか、バリデーションの話が大分あったと思いますけれども、そこのケアで、いわゆるエビデンスを広げていこう、捉えるエビデンスを広げていこうという方向性がいいのではないかなと思いますけれども。

○佐久間副部会長      すみません、今、メモを書いている気が付いたのですが、最後のところを。今、私が先ほど示したような活用の場合においても、バリデーションは、ここのレポートで書いたような形で一定の形で求められると考えるべきであるということでしょうか。ただし、数式で記述されているモデルの特性を、よく考察したバリデーションの仕方をしてくださいと。先ほど高木先生が御指摘になっていたような構成論的などきにおいても、実際の問題と合っているかどうかが必要なのだけれども、帰納的にやったものに対して、合っているということだけではなくて、病態の因子だとか、メカニズムに踏み込むときは、そこのもう1つ対比するものとして、関連するものとして構成論モデルがあって、そことの対応をとるという形でのアプローチが必要だという、そういうような意図を全体としては分かるように書いてほしいということかなと思いますけれども、よろしかったですか。

○鎮西部会長      はい、私も agreement です。

○佐久間副部会長      はい、ありがとうございます。

○高木委員      少しだけコメントですけれども、そこは帰納的モデルとヒューリスティックモデルみたいな言葉を使い分けているところは、多

分、ヒューリスティックモデル、機械学習みたいなものを使ったものというのは、なかなか中の構造まで見えないわけですね、対応付けしているだけなので。ですので、先ほどのところで言うと、バリデーションを取るのは、要するに、内挿の条件のところできちんと予測できるかどうかというところが勝負になるかと思えますけれども、帰納的モデルだと、プラスアルファの部分がちょっと出てきてもおかしくない。要するに、構成論的モデルとの整合性が取れるかどうかというところで、バリデーションを取れるようなところも拡張してもいいのではないかと、そのぐらいの違いはあるかなと思います。

○佐久間副部会長 ありがとうございます。その辺をもう少し記述について、先生方と、調整する作業になるのかと理解しています。

○鎮西部会長 ありがとうございます。今話を聞きながら、例えば英語のジャーナルにどこか投げるとしたら、例えば今の、マシンラーニングとの関係の辺りに関して、このレポートの中で十分尽くせなかったところは、ディスカッションを展開してもいいのではないかと思います。

FDAが、Good Machine Learning Practice(GMLP)ということを最近言い出してきて、それと適合する形で、では、例えば数値計算で作ったデータを評価学習に使うときにどういう条件がいいとか、そういう話も多分これから出てくる。

ちょうど時間になってきましたけれども、事務局から何か補足することはありますか。

<その他>

○事務局（浜岡先端技術評価業務調整役） 事務局からですが、特に連絡事項というわけではありませんけれども、今年度はオンライン会議ということで、事務局のほうでも準備させていただきましたが、至らない点が多々あったかと思います。お詫び申し上げます。それから、鎮西先生をはじめ、委員の皆様方には、これまで、この専門部会に御協力いただきまして、ありがとうございました。あと少し、まとめる作業が必要ですが、引き続きよろしく願いいたします。

<閉会>

○鎮西部会長 ありがとうございます。今日は7回目ということで、約1年で7回近く会議を開いたということで、この専門部会としては、少し

数が多かったほうではないかと思います。これから、最後にも言いましたけれども、マシンラーニングとの関係等で、数値シミュレーションというのを、またこれから新しい技術として使われてくると思いますので、このレポートが審査、それから、開発する方、また、それを受けとめる医学等の現場の皆さんに役に立つような形で世に出ていくと大変うれしいと思います。

先生方、どうもありがとうございました。最後、一部、部会長取りまとめというところもありますが、先生方に見ていただくプロセスを経て、PMDA の最後のエディトリアルにお任せしたいと思います。どうもありがとうございました。