

コンピューターシミュレーション 専門部会報告書の概要

コンピューターシミュレーション専門部会

芦原 貴司	滋賀医科大学 情報総合センター・医療情報部 教授
岩崎 清隆	早稲田大学理工学術院 先進理工学研究科 共同先端生命医科学専攻 教授
大島 まり	東京大学大学院情報学環／生産技術研究所 教授
太田 信	東北大学流体科学研究所 教授
○佐久間 一郎	東京大学大学院工学系研究科附属医療福祉工学開発評価研究センター バイオエンジニアリング専攻／精密工学専攻 教授
庄島 正明	埼玉医科大学総合医療センター 脳神経外科 教授
菅野 伸彦	大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学 寄附講座教授
高木 周	東京大学大学院工学系研究科 機械工学専攻 教授
◎鎮西 清行	産業技術総合研究所 健康医工学研究部門 副研究部門長
中村 匡徳	名古屋工業大学 電気・機械工学科 教授
光石 衛	東京大学大学院工学系研究科 機械工学専攻 教授
山田 貴博	横浜国立大学大学院環境情報研究院 教授
和田 成生	大阪大学大学院基礎工学研究科 機能創成専攻生体工学領域 教授

◎部会長、○副部会長
(五十音順)

- 1 章 はじめに
- 2 章 医療機器に関連する数値計算・数値シミュレーションの基礎
- 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
- 4 章 数値計算科学とその活用の在り方
- 5 章 数値シミュレーションを行う上で認識すべき事項・シミュレーション実施者がユーザに示すべき事項について
- 6 章 数値シミュレーションを製品実現に含む医療機器バリデーション

- 数値シミュレーションの医療機器開発への適用の仕方、又はその限界に関する基本的な考え方の論点を紹介
- 具体的には以下の二つに大別して詳解
 1. 数値シミュレーションを医療機器（医療機器プログラムを含む）の主要な機能実現に用いる場合、
 2. 数値シミュレーションを医療機器の評価に用いる場合、
- 医薬品医療機器等法上の医療機器に該当しないもの或いはレポート作成段階では同法の製造販売承認等を受けていない物も含まれている
- 数値シミュレーションを医療機器開発に適用する開発者及びこれらの医療機器の審査・認証を行う審査関係者、倫理審査委員会のメンバー等を読者として想定。（今後、数値シミュレーションの活用が見込まれる医学・生物学の専門家にも配慮）

■ 計算結果の解釈は2種類※必要

※両者を合わせてV&V (verification & validation)という

■ 数値計算は正しいか、正しさの確かさの解釈

→ベリフィケーション

■ 数値計算技術に起因する誤差：

① 打ち切り誤差（離散化誤差）：コンピューターにおける無限小を扱う連続的極限操作を回避するために行われる計算プロセスに起因する誤差

② 丸め誤差：コンピューターで扱える桁数に限界があるために発生する誤差

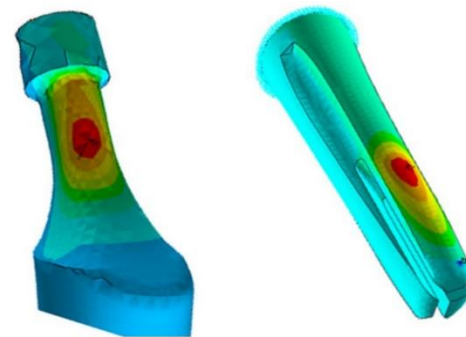
■ 数値計算が正しく現象を表現しているかの解釈

→バリデーション

- 数値計算に使うモデル・条件設定が、現象を適切に捨象しているか
- 境界条件、初期条件に含まれる曖昧さに起因する誤差

- 数値シミュレーションを医療機器（医療機器プログラムを含む）の主要な機能実現に用いる場合
 - 例：HeartFlow（既承認品目：冠動脈病変に対する血流シミュレーション）
- 数値シミュレーションを医療機器評価に用いる場合
 - 例1：血液ポンプ内の血栓形成に関するin vitro、in vivo実験に数値シミュレーションを組み合わせることにより、実験条件にて実用上の最悪条件などをカバーしていることを示す。
 - 例2：ステントの展開の仕方を実験的に全ての条件で試行できないので、その際に臨床的に得られるデータをもとに数値的にシミュレーションすることで補う。
 - 例3：FEAで応力集中部の最大応力を解析し、金属材料の強度安全率を勘案すれば、疲労試験基準を上回る強度を持つインプラントであるかを実機試験前に推定

ISO7206のステム及びネックの疲労強度試験に沿ったFEA解析による最大応力値と応力部位計算結果



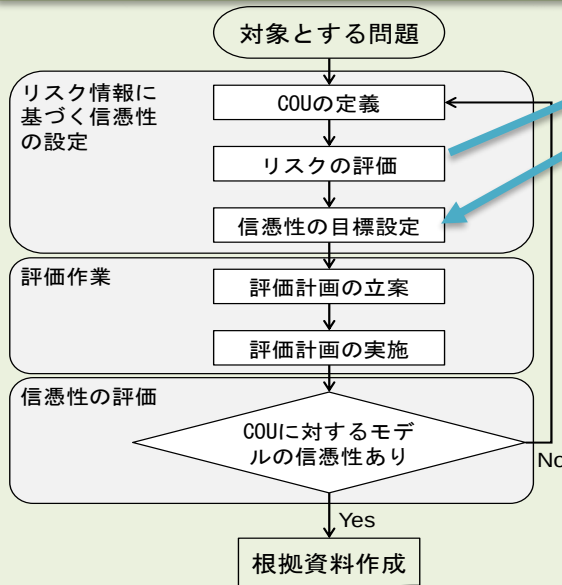
ASME（The American Society of Mechanical Engineers：米国機械学会）：技術標準、規格を策定する Codes and Standards の一つとして、固体や熱流体を対象とする機械系の数値シミュレーションのV&Vの標準化を行っている組織

ASME V&V 40-2018※

目的：医療機器の開発に物理現象として記述できる問題に対する数値シミュレーションを活用し、V&V及び数値シミュレーションのcredibility assessmentを行うことで認可の根拠資料にすること

※2011年に設置された医療デバイスを対象とした委員会（V&V40 subcommittee）にて、FDAと連携し、医療分野の法規制に適合するV&Vの標準化を目指して議論を行い、2018年に取りまとめた文書：Assessing the Credibility of Computational Modeling through Verification and Validation: Application to Medical Devices

リスクを考慮した信憑性評価 (credibility assessment)

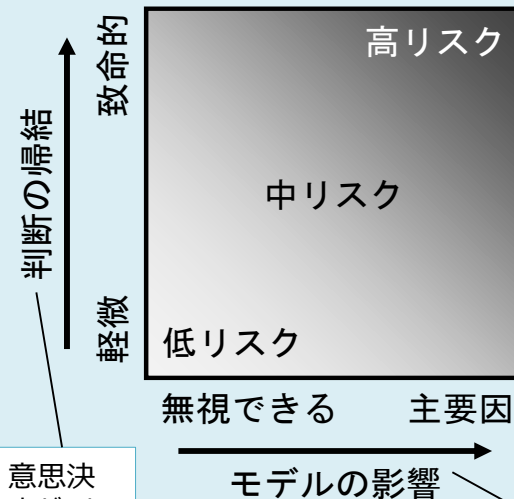


リスクレベルに応じた目標（精度）の設定

数値シミュレーションの意図された目的と適用範囲（Context of Use, COU）を明確に定義する

最終的なシミュレーションの可否の判断

リスク判定の考え方



評価対象に対して

①数値シミュレーションが支配している割合（モデルの影響）と

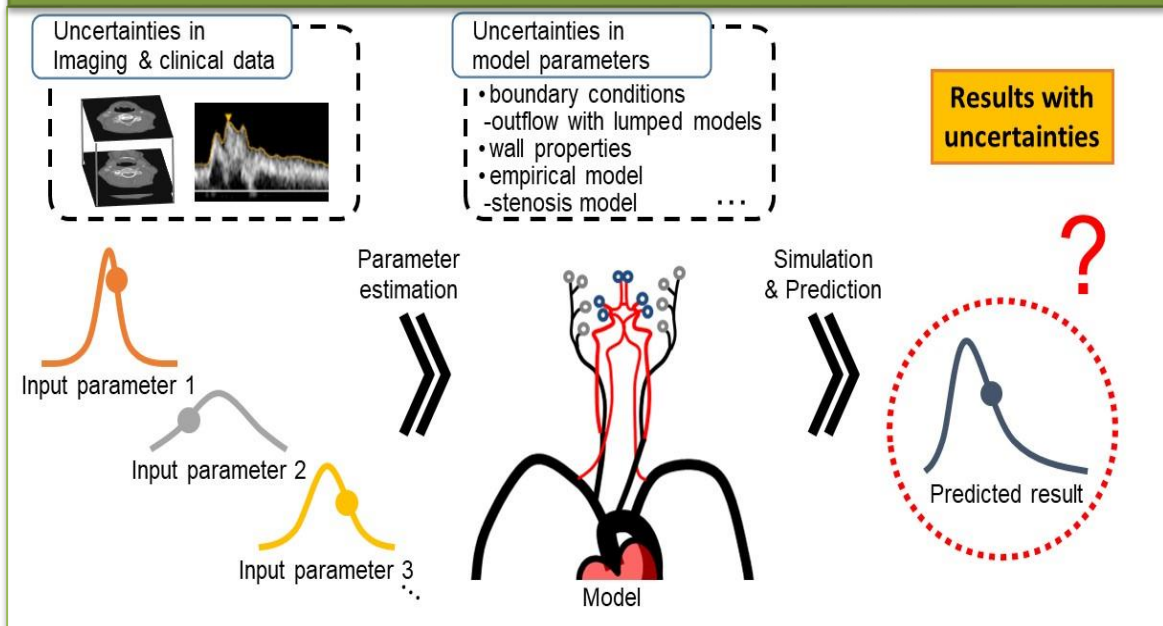
②評価対象による意思決定がもたらす影響（判断の帰結）を軸にとり、双方のレベルによってリスクを判断

医療機器で取扱う数値シミュレーションは、生体を使う又は生体を用いる機器設計に対する生体数値シミュレーションとなり、用いられる医用計測データ、生理学的パラメーター及びモデル等に含まれる**曖昧さの影響**も含めて数値計算の結果を評価する必要がある。

不確かさ解析において、考慮すべき点

1. 計測データに含まれる不確かさの把握と数値シミュレーション内のモデルのどのパラメーターにどのように影響を与え、伝播するかの把握
2. 統計データ、Empirical model、構成則などのモデル・パラメーターの定量的な評価
3. モデル上の各パラメーターが数値解析結果にどのような影響をどの程度与えるかの確率的評価

不確かさの伝搬と数値計算に与える影響に関する概念図



数値シミュレーションに用いる医用計測データあるいはモデル上の様々な生理学的パラメーターに含まれる**不確かさを定量化し、**

数値計算内でどのように伝搬し、**解析結果にどのような影響を及ぼすかを明らかにする**

■ 古典的な物理シミュレーション

- 物理法則や原理に従って現象を数値によって再現することを物理シミュレーションと呼ぶ。
- 物理法則の厳密性にはこだわらずに観察される現象の再現に主眼を置いたものから、体系化された理論に厳密に基づいたものまで様々なレベルの物理シミュレーションが存在する。

■ システムズバイオロジー、生理学的現象の数値シミュレーション

- システムズバイオロジーとは、生体を構成する個々の要素・因子（細胞、タンパク質分子、シグナル伝達など）を考慮に入れながら、それらが相互作用しながらシステム全体としてとらえて生体を理解しようとする学術体系のこと。
- 例えば、心臓にはその高次機能を維持するための階層構造が存在しており、最下層（遺伝子・分子レベル）を土台として、中間層（細胞・組織レベル）から最上層（臓器・個体レベル）へと積み上がっている。これらの各層を繋ぐことで、心臓に限らず、生命そのものをシステムとして理解しようとする概念がシステムバイオロジーである。

■ ヒューリスティックなモデルを含む数値シミュレーション

- FFR_{CT}では、冠動脈疾患の疑いがある患者の診断に対して、冠動脈コンピューター断層血管造影（CT）データから構築された三次元の冠動脈及び脈管構造モデルに対して、血流シミュレーションを行い、得られた血流動態から冠動脈の各部位におけるFFRを仮想的にFFR_{CT}値として計算している。AIを導入する場合もある。

■ 計算出力の曖昧さの定量化（Uncertainty Quantification:UQ）

- シミュレーションによって得られる結果はランダム要素を内包しない限り再現性があるが、モデルやパラメーターに存在する不確かさあるいは偶発的イベントにより絶対的なものではない。
- このためにUQが必要とされており、UQの目的は、数値シミュレーションにおいて生じ得るある種々の曖昧さを定量化し、シミュレーション結果の有効変動幅（不確かさ）を示すことにある。

不確かさは、シミュレーション結果を意思決定の材料とするべきかどうかの判断に有用。

■ 実験と数値シミュレーションの定量的比較

- シミュレーション結果の不確かさについて、変域だけではなく、確率密度分布も踏まえて、実験値との比較を行う。
- 比較においては、定量的妥当性だけではなく、相対的変化傾向の定性的妥当性（実験値との相関性）についても確認する。
- また、生体シミュレーションの使用状況を想定し、不確かな入力値の変域において、異常値を出力しないかを確認する。

■ 数値シミュレーションと評価実験・その限界

- 数値シミュレーションは、医療機器の有効性と安全性の評価においては、in vitro 実験や動物実験の補完、そして、診断指標等を提示する医療機器そのものとして活用されている。
- 一方、数値シミュレーションの V&Vに必要な実験データが、測定技術の限界や侵襲性の介在のために望ましい正確さ、解像度で得られないことも珍しくない

- シミュレーションモデルそのものに関する課題

性能評価を数値シミュレーションで実施する場合、評価しようとする指標を求めるモデルの基づく論理が演繹的か帰納的か、またシミュレーションの詳細度について明確にする必要がある。

- 数値計算のパラメタ・計算条件設定の問題

想定する評価条件に適した設定であることを説明する中で、生体内の荷重条件や流量・圧力条件などの正確な見積もりには限界があるため、設定パラメーターの誤差が推定結果に影響する程度を検討し、妥当なパラメーター、条件設定が現実的であることを説明する。

- 実験結果の内挿・外挿の考え方

実験結果の内挿を想定した数値計算モデルによる性能評価が信頼できるのは、そのパラメーター空間内で数学的に特異点が存在しない、あるいは各種パラメーター変動に対する推定結果の変動に与える効果が不安定にならないことが数学的に保証できる場合である。外挿に関しても、同様にその計算モデルが持つ挙動が評価に十分な精度で外挿できる根拠の説明が必要となる。

- 実験結果の妥当性の考察を、数値計算結果によって行う時の考え方

実験結果の妥当性を考える上で、実験条件と同等な条件での数値シミュレーションを行い、実験では得ることできない複数の変数を、物理的・化学的・生物学的な知見から検討することにより、想定した実験条件の妥当性を考察することができる

■ 不確実性と誤差を踏まえた臨床的有用性の評価の認識

数値シミュレーションを臨床で安全かつ有効に使用していくためには、数値シミュレーションのもつ不確実性と誤差を踏まえて臨床的有用性を評価することが欠かせない。

■ 数値計算の曖昧さの受容

○物理モデル：理論的指向性がつよい一方、巨視モデルは現象論的評価に限定

○生物学モデル：実験事実に基づくため個別的になり、生体现象の本質や普遍性の土台として弱い側面がある。

■ 受容できる誤差範囲の特定と見合う数値計算をするために

- ・ 開発者は、使用目的において容認される誤差範囲と必要とされる精度を明確にした上で、両者を担保するように数値シミュレーションのフレームを構築する。

- ✓ 生体における計測値との定量的一致よりも、計算値と計測値の間の相関性の担保が役立つ。
- ✓ ユーザーが受容できる誤差範囲は指標の値に対して一定とは限らない。陽性・陰性の閾値近傍では比較的高い精度が求められる。

- ・ ユーザーは、数値シミュレーションの適用範囲と適用限界、数値シミュレーションの不確かさと誤差をふまえて利用する。

モデル：「数値シミュレーションを医療機器の主要な機能とする場合」

		演繹的モデル	実験式的モデル
エビデンス	直接的	A1:数値シミュレーションのパラメータ設定及びV&Vに直接的エビデンスを用い、かつモデルによる予測の妥当性とその範囲を明確化して、臨床的妥当性を評価することが可能、エビデンス例数削減可能、信頼性が確立	B1:モデルの適用範囲，特異点，パラメータに対する数値シミュレーションの安定性（感度）を見出すための直接的エビデンスを重ねることでモデルと数値シミュレーションの信憑性が向上し、A1に準じるがより多くの臨床的計測結果が必要
	間接的	C1：健常者→患者，動物→ヒト，cadaver→生体，in vitro→in vivoといった外挿が含まれ、モデルの持つ演繹性によって外挿性の妥当性が評価可能な場合がある一方，その様なモデルと連動する複雑なモデル化困難な周辺事象との交絡によって評価が難しくなるケースもある．慎重なバリデーションが必要	D1:実験式的モデルでの動物→ヒトの外挿の正確性を担保する一般的な手法は見出されていないため間接的エビデンスのみをもって医療機器バリデーションが可能であるかは個別事例に依存する。 数値シミュレーションが正確であるかという観点ではなく、そのシミュレーションが与える推定が臨床的に妥当かという観点で信憑性を評価することとなる

モデル：「数値シミュレーションを医療機器の評価に用いる場合」

数値シミュレーションは医療機器バリデーションの間接的エビデンスの一つ

		演繹的モデル	実験式的モデル
エビデンス	直接的	A2:実績が蓄積されれば，この数値シミュレーションを直接的エビデンスに準じるものとして扱うことも想定される。 モデルの持つ演繹性を活用して，系の安定性の評価，さらには臨床エビデンスの妥当性を逆に推定することも可能	B2:確立していないモデルによる数値シミュレーションを直接的エビデンスによってV&Vすることが可能であり，モデルと数値シミュレーションの信憑性の向上，若しくは信憑性から信頼性へ向上することが期待される
	間接的	C2:モデルの強度によっては間接的エビデンスを補うものとして数値シミュレーションを用いることも想定される この場合も，モデルの持つ演繹性によって外挿性の妥当性が評価可能な場合と，周辺現象との交絡のため評価困難な場合の両方がありうる	D2:このカテゴリーの数値シミュレーションが医療機器の評価に利用可能であるかは個別事例に依存する。 類似の事例の臨床実績，臨床実態をもとに受け容れの判断をすることとなるが，このレベルの数値シミュレーションを評価目的で受け容れることは困難

- 「意図する評価」あるいは「意図する性能」の実現のために、十分に信じるに足る再現性能があるかどうかの観点での議論が重要
 - A) シミュレーションモデル：演繹or帰納、詳細度
 - B) 数値計算のパラメター・計算条件設定の問題：物性値、境界条件・初期条件などの現実性、測定の正しさ・誤差がシミュレーション結果に影響する。
 - C) 実験結果の内挿・外挿の考え方
 - D) 数値シミュレーションによる実験条件の妥当性の考察、実験の補完の考え方
 - E) デジタルエビデンス：数値シミュレーションはパラメータの影響等を考察する思考ツールとなりうる
 - F) 機械学習による代理モデルによって、計算負荷が大きくて大型計算機を必要とする数値シミュレーションを実用的なシミュレーションとするアプローチ
- 数値シミュレーションの今後の発展、例えば生理現象と物理現象の組み合わせ等につき議論した。

- 曖昧さの定量化（UQ） 4.1節
 - 数値シミュレーションにおいて生じ得るある種々の曖昧さを定量化した、シミュレーション結果の有効変動幅（不確かさ）。
 - UQを評価する万能の方法は存在しない。
 - 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。
- 数値シミュレーションによって実験を補完したケース (4.1.3, 4.1.4節)
 - 生物学、医学では観察事実を重視する一方、医療機器の対象とする疾病、患者群で直接的に実験できない場合がある。また実験の正確さ、実施回数の限界等のため間接的な実験の方が良い条件で実施可能な場合もある。
 - これを数値シミュレーションで補完する手法を紹介した

- 医療機器の妥当性評価に必要なエビデンスとそのロジックの連環 (6.2節)
 - A) シミュレーションモデルの性質：演繹的 vs 実験式的
 - B) エビデンスの性質：直接的な実験・知見 vs 間接的この2軸の区分に応じて議論した。
- 妥当性確認（ベリフィケーション） (4.1.4節)
 - その実施が大前提
 - 解析コード（解析プログラムが）対象とする数値モデルを必要な精度で解くことができることを確認する妥当性確認も実際の応用においては必要であること指摘。
- 海外での事例も紹介 (2.4節)
 - この他、2.4節では海外事例としてISO等の国際規格、ASME等の海外規格での数値シミュレーションの扱い、名国及び欧州における数値シミュレーションに関するレギュラトリーサイエンスの動向を紹介した。

- 血流解析、心生理機能、不整脈等の疾患モデルの数値シミュレーションを中心に、数値シミュレーションの実例を引用しながら説明した。
- 数値シミュレーションの曖昧さと誤差を臨床的に受け入れるときの考え方
 - 受容できる誤差とは、その数値シミュレーションの目的によって判断される。
 - 临床上使用されている指標の誤差範囲と同じとは限らない。
- 数値シミュレーションによりin vitro実験や動物実験の補完する際の条件の考え方
- 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