

## 第1回コンピューターシミュレーション専門部会

日時 令和元年12月16日(月)

13:00～

場所 PMDA会議室1～4(6階)

<開会～出席状況確認及び配付資料確認>

○事務局(下川) 定刻を過ぎましたので、「第1回コンピューターシミュレーションを活用した医療機器ソフトウェアの審査の考え方に関する専門部会」を開催させていただきます。本日は、お忙しい中お集まりいただき、ありがとうございます。最初に、レギュラトリーサイエンスセンター長よりご挨拶を申し上げます。

○新井レギュラトリーサイエンスセンター長 PMDA のレギュラトリーサイエンスセンター長をしております新井と申します。本日は、お忙しいところ、本専門部会にお集まりいただきまして誠にありがとうございます。後ほど事務局から説明があるかと思いますが、この科学委員会というものは、PMDA が先端科学技術を利用した製品の審査及び相談業務を行うに当たりまして、審査員等が加速する技術革新にキャッチアップし、アカデミアと密接な連携を行う必要があることから設置された委員会であります。本専門部会では、医療機器に利用されるコンピューターシミュレーションをテーマとしております。コンピューターシミュレーションは、ご存じのように、医療機器の設計や評価にも使われており、これに関係した内容では、これまでこの科学委員会においても、「整形外科インプラントの強度評価への数値解析」というテーマで検討をしてきました。しかし、それ以降、様々なシミュレーション技術がどんどん高度化しておりまして、医療技術の評価等に利用されつつあります。また、測定困難な診断上の有用な情報をシミュレーションの利用によって推測して、診断支援に使うといった応用例も出現しつつあります。

このような状況を踏まえまして、PMDA では、高度化するコンピューターシミュレーションを応用した医療機器に対応する必要があると考えまして、去る8月19日に開催されました第32回科学委員会におきまして、本専門部会の設置が決定されたところであります。本専門部会では、PMDA における審査、相談業務に役立てるため、コンピューターシミュレーションを応用した医療機器の審査において留意すべき事項の取りまとめ等をお願いできればと考えております。どうか委員の先生方に活発なご議論をいただきまして、ご提言をいただければと考えております。本日から、よろしくお願い申し上げます。

○事務局(下川) PMDA からの出席者につきましては、机上配布資料にて代えさせていただきます。次に委員の出席状況を申し上げます。本専門部会は12名の委員のうち現在11名にご出席いただいております。全委員の過半数に達しておりますことをご報告いたします。

次に配布資料の確認をいたします。座席表、議事次第、資料取扱区分表

のほかに、資料1から資料6までございます。また、参考資料として参考資料1から参考資料7までの7種類があります。不足の資料がありましたら事務局までお願いします。次に資料取扱区分表をご覧ください。資料は内容に応じ、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おります。本日の配布資料のうち、資料3と資料4については「取扱注意」となっておりますので、厳重に保管し、コピー等の複製、第三者への開示はご遠慮くださるようお願いいたします。それ以外は「その他」の取扱いとなっております。

#### <委員紹介>

○事務局(下川) 本日は初めての専門部会ですので、先生方の自己紹介をお願いできればと存じます。なお本日は、親委員会より許委員にご出席いただいております。また、申し上げるのが遅くなりましたが、鎮西部会長は今日、急用で遅れてのご出席の予定となっております。このため、まず、芦原先生、岩崎先生の順で自己紹介をお願いして、菅野先生までまいりましたら山田先生、高木先生の順序で、最後に親委員会の許委員の順序でお願いします。資料1に委員名簿がありますのでご参照ください。では、芦原先生からお願いします。

○芦原委員 滋賀医科大学の芦原でございます。もともとは循環器内科、不整脈などを専門にしておりまして、コンピューターによる心臓電気生理などのシミュレーションを生業に20数年やってまいりました。現在は医療情報学、情報科学等の情報統括を担当しながら、併せてコンピューターシミュレーション、医療機器開発等にも従事しております。よろしくお願いたします。

○岩崎委員 こんにちは、早稲田大学の岩崎と申します。私は、一貫して、特にクラスⅣとか新しい機器の開発もしくは承認評価、もしくは承認された後にいかに効果的に使われた所で使えるよう新しい評価方法を作るといふ。その中には実験もあれば、いかに効率的に開発するかという、今日のようコンピューターシミュレーションなどを使うこともありまして、先生方と意見交換させていただいて実のある会になればいいと思っております。どうぞよろしくお願いいたします。

○大島委員 東京大学の大島です。私は、専門は数値流体力学のシミュレーションということで、特に血流解析、マルチスケールということで今、全身のシミュレーションをやっております。3次元の解析から1D0Dという最近の低次元モデルを含めて、医用画像とシミュレーションを組み合わせるこ

とによって、個別医療に役立てるということをやっています。特に最近、力を入れているのは、今日の議題にもあります不確かさ解析、これを中心にやっております。そういう不確かさ解析であったりとか、AIを取り入れながら、臨床で使えるようなシミュレーションソフトウェアの開発を行っています。このような議論に参加できることを非常にうれしく思っていますとともに、今後とも、やはりシミュレーションを是非、臨床の現場で活かせるように、そういう前向きな形でこの議論に参加できるというかと思っています。よろしくお願ひいたします。

○太田委員 東北大学流体科学研究所の太田と申します。私の専門はモデルを作ること、主に血管のモデルもしくは生体、骨関係のモデルを作るところで研究開発をしております。現在は、ISO/TC150、Implant for surgery のワーキンググループ、インプラントに用いるためのモデルのワーキンググループ長をさせていただいております。これは鎮西先生と一緒にしております。以前は、シミュレーションを用いてステントの設計なども携わっておりますので、こういうところで貢献できればと思っております。よろしくお願ひいたします。

○佐久間委員 東京大学の佐久間です。専門は生体工学ということで、いろいろなことをしておりますが、かつては、補助循環用の無拍動流のポンプをやっていたこともありますし、それから手術支援ロボットのようなこともしておりました。あと、芦原先生とはずっと電気生理関係のことをさせていただいております、その中でいくつかシミュレーションということもさせていただいております。あと、実はこの科学委員会は、ちょうどPMDAに副審査センター長でお世話になったときにスタートした委員会ということで、第2期科学委員会で数値解析の部分についても随分議論に参加させていただきました。今回はそのときにできなかった議論ができるのかと思っておりますので、よろしくお願ひいたします。あと、規格関係では、IEC/TC62の国内の対策委員長をしまして、この中でも、いろいろ数値計算であるとかAIという問題はけっこう出てきておりますので、できるだけそういう議論にも数値も入れていくことができればと思っておりますので、よろしくお願ひいたします。

○庄島委員 埼玉医科大学の庄島と申します。埼玉医科大学は3つに分かれています、その中の1つの川越にあるキャンパスにいます。私は、シミュレーションに関しては大島先生の指導を受けて博士号を取って以来、臨床医としてシミュレーションの技術をどのように活用していくのか、文化系である医者と理系である工学者との間のギャップをどのように埋めるかなどを日々テーマにして、広報活動や講演活動などを行っています。

今回、有識者の中に入れていただいて光栄に存じますが、是非、臨床医としての意見を皆様にお伝えできればと思っております。

○菅野委員 大阪大学の菅野です。整形外科医で、専門は人工関節の各種開発から臨床までとか、骨切り術とか、どちらかと言うと患者さんの生命予後ではなくて機能を良くする手術で、バイオメカニクスを正常化する手術というのをやっています。もう1つ、コンピューター外科学というのにも深く携わっておりまして、ナビゲーションとかロボットとか出てきているのですが、正確な手術ができるような機器が出てくると、結局、手術する計画自体が良いものか悪いものかが結果につながるということで、術後の評価も加えて、画像解析、それから将来的には、AIが出てきて自動手術計画のようなものを今、構築中なのですが、逆にそれが実際どうやったら薬事認可が取れるのかとかいうのを考えながらやっているの、ちょうどいい機会かと思えます。是非、何かお役に立てればと思っております。よろしく願いいたします。

○山田委員 横浜国立大学の山田と申します。専門は数値計算の開発と数値計算、特に有限要素法の開発と評価というもので、ずっと、どうやって数値シミュレーションそのものの妥当性を評価するかということ自分の研究テーマとして取り組んでおります。医療系については、今から7、8年ぐらい前から、まだ結果は全然出ていないのですが、内蔵の大変形解析という、固体なのですが、それを少し手掛けております。よろしく願いいたします。

○高木委員 東京大学の高木です。よろしく願いします。私は流体力学が専門で、もともとは液体の中に気泡とか赤血球が含まれるようなものを研究でやっていて、その後、シミュレーションで、血流のシミュレーションから、スーパーコンピューター系のときに生体力学、人体全体のモデリングをするようなところまで関わってきたので、今回、参加させていただきました。よろしく願いいたします。

○中村委員 名古屋工業大学の中村匡徳と申します。私が血流シミュレーションというのを始めたのは、それこそ博士過程に入った頃で、ちょうど20年ぐらい前なのです。このときに、ちょうどシミュレーションが大学の普通のパソコンでもできるようになってきて、以来、そういった血流シミュレーションを使って医療にどうやって貢献していくかについて研究をしております。シミュレーションというのは、当然、今現在の状態を把握して診断にすること、治療の策定ということもできるのですが、私は、現在は予測医学と言って、この状態から将来的にこうなるだろうみたいなどころまでシミュレーションして、医療とかに貢献できるように

頑張りたいと思っています。この度はどうぞよろしくお願いいたします。

○和田委員

大阪大学大学院基礎工学研究科の和田と申します。私は、専門はバイオメカニクスで、計算を使った解析をしますので、生体の解析とかシミュレーションを通じて医療に応用するところをやっております。特に呼吸系、循環系を対象にしたものが多くて、最近では京コンピューター、今はポスト京、富岳になります。これを使って全脳の血液循環のシミュレーターなどを開発しております。4年前ですか、佐久間先生に声掛けいただいて、「数値解析技術の非臨床評価への応用に関する専門部会」にも参加させていただいたのですが、そこでは人工関節などを対象にいろいろ議論して、やはり難しい問題がいろいろあるということをお勉強させていただきました。今回は1つでも解決できるように、またこれを機会に医工学、医工連携ではなくて医工学の学の部分の連携が進むようになればいいかと思っています。よろしくお願いいたします。

○許委員(科学委員会) 東京都健康長寿医療センターのセンター長の許と申します。私は

親委員会に属しているわけですが、専門は人工心臓の臨床というところで、日本の1980年の1例目から今日まで、それだけをやっております。一番大きなエポックメイキングな出来事は、最初、人工心臓というのは心臓の生理に似た拍動流でやっていたわけですが、1980年頃から連続流でいいのだと、そのほうが機械的にはるかに長持ち、耐久性の強い人工心臓が作れると。それで最初は半信半疑だったのですが、結果オーライで今日まで来て、今日では人工心臓1つで10年選手まで出てきているという状況です。

ただ、その中でいろいろな問題が起こってきています。例えば心臓だけで言えば、大動脈弁が壊れてきて大動脈弁逆流が連続流だと拍動流よりも多く起こるとか、あるいは、心臓の自己心の機能の回復が連続流よりも拍動流のほうがはるかに高率で回復して離脱生存する。それから、あらゆる臓器の、例えば大動脈の壁がどんどん連続流だと薄くなってくるとか、いろいろな障害があります。それが今、日本で平均4年ぐらい患者さんが生きるようになって、そろそろ長期のシミュレーションで、もう少し連続流の生体に対する影響をしっかりと研究していただいて、10年、20年後、人工心臓はどうあるべきかというのを展望していただければ非常にうれしいと思いながら、勉強のために参加させていただきました。よろしくお願いいたします。

<副部会長の指名>

○事務局(下川) ありがとうございます。まず初めに、本専門部会の副部会長を決める

必要があります。専門部会規程に基づいて部会長が指名することになっております。今日は鎮西部会長は遅れてご出席の予定ですが、事前に鎮西部会長から副部会長は佐久間委員にお願いしたいと伺っております。したがいまして、佐久間先生、前にお越しいただいて、本日、部会長の代理をお務めいただけますでしょうか。どうぞよろしくお願ひいたします。

- 佐久間副部会長 それでは、事前に鎮西先生とは十分に準備をしておきましたので、できるだけスムーズに議事ができるようにしたいと思います。まずは、今回、科学委員会に参加されるのが初めての先生方もいらっしゃいますので、この科学委員会がどういうものであるかについて、簡単に説明をしていただこうかと思ひます。それでは、事務局からよろしくお願ひします。

<科学委員会について>

- 事務局(下川) 資料2をご覧ください。まずPMDAのご紹介から始めます。1ページ目の下のほうです。PMDAは、医薬品の副作用や生物由来製品を介した感染等による健康被害の救済、医薬品・医療機器・再生医療等製品などの品質、有効性、安全性についての承認審査、それから市販後の安全対策を行っている独立行政法人です。PMDAは、医薬品等が市販される前に審査を行って、市販後は安全対策を行い、市販後に健康被害が発生すれば救済を行うという、市販前から市販後までの一貫した安全対策を行っております。私どもは、この3つで国民の安全を守る世界に誇るシステムということで、セーフティ・トライアングルと呼んでおります。

3ページ、これはPMDAの理念です。この中で、3つ目の理念をご覧ください。今、申し上げましたPMDAの3つの業務に当たりましては、「最新の専門知識と叡智をもった人材を育みながら、その力を結集して、有効性、安全性について科学的視点での確な判断を行います」とあります。この科学委員会は、科学的な視点での確な判断を行うためのPMDA活動の一環として、先生方のお力を借り、テーマごとにご検討をお願いするものです。

4ページの図をご覧ください。これは、新医療機器の審査の流れを示したものになります。申請者から申請書が出された後に、PMDA内で審査を行いまして、専門協議として外部の専門家の意見も聴いた上で、最終的に審査報告書がまとめられます。審査報告書を厚労省に提出して、厚労省の薬事・食品衛生審議会に諮った後に、最終的に承認、不承認が決定されます。先ほどPMDAの理念のところでも申し上げましたが、最新の専

専門知識に基づいて有効性、安全性についての科学的視点での確な判断を行うために、この科学委員会もそうですが、外部有識者のご意見を伺うことは重要と考えております。

5 ページ、有効性と安全性を担保して製品を医療現場へ届けるためには、学会との連携も重要となります。右にあります頭蓋内動脈ステントを例に取りますと、頭蓋内動脈ステントの承認に当たりましては、頭蓋内動脈狭窄症の治療に関する十分な知識、経験を有する医師が適用を遵守し、講習の受講等により血管内治療に関する手技及び合併症に関する十分な知識を得た上で使用されるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずるよう、申請者に承認条件を付けております。学会においても、頭蓋内動脈ステント適正使用指針を作成いただいて、適切な適用と手技によって療法が行われるようご協力をいただいている状況になります。

6 ページ、科学委員会についてご説明します。まず科学委員会ができた背景です。先端科学技術を利用した医薬品、医療機器等の審査や相談業務を行うためには、最先端の研究内容を理解する必要があるとして、その上での確な相談・助言が求められております。このためには、加速する技術革新にキャッチアップして、審査員の継続的な育成が必要ということで、アカデミアとの密接な連携を行うため、科学委員会を平成 24 年 5 月に設置することになりました。

7 ページ、PMDA では、先ほども申し上げましたが、医薬品・医療機器等の様々な開発段階での相談業務から、承認審査、そして市販後の安全対策までの各段階での業務を行っておりますが、その業務に資するよう、先端科学技術応用製品の評価方法について、科学委員会により検討していくこととしております。

8 ページにいきます。科学委員会は、医薬品・医療機器審査業務等のあくまでも科学的な側面に関する事項を審議するものです。2 番目の○の部分ですが、具体的な役割としては、「各審査項目の科学的評価にあたっての留意事項」の取りまとめなどが期待されておまして、個別品目の承認審査に関わるわけではありません。委員は、医歯薬工などの外部専門家から構成されまして、議論を行う上で個別品目に係る資料を用いて議論することもありますので、会議は非公開となっております。ただし、議事録は原則公開です。

9 ページ、科学委員会は親委員会と専門部会から成っております。この会議は専門部会に当たります。それぞれの役割ですが、親委員会の役割は、議論するテーマを決定してトピックごとに専門部会を設置し、専門部会委員の選定、それから専門部会において作成された報告書(案)の確

第1回コンピューターシミュレーション専門部会議事録  
認を行います。一方、この専門部会の役割ですが、親委員会で決定されたトピックについて議論を行い、報告書(案)をまとめるという役割になっております。

ページの下、これは親委員会の委員名簿です。委員長は、東京大学医科学研究所の井上純一郎先生、副委員長は、東京都健康長寿医療センターの遠藤玉夫先生が務められております。

11 ページ、第4期科学委員会のテーマです。親委員会で4つのテーマが現時点で決定しております。1つ目は、もう既に検討が終了しまして、今年の10月に報告書が公表されています。2つ目は、先週12月10日の第35回親委員会で報告書(案)の確認が終わりまして、報告書の公表に向けた準備を行っている状況です。3つ目が本日の専門部会です。4つ目は、先週の親委員会で専門部会の設置が決まったばかりの状況のテーマになります。

ページの下をご覧ください。これは、これまでの科学委員会の成果としての報告書の一覧です。PMDAのホームページにおいて報告書は掲載しております。成果はホームページに掲載されるだけでなく、内容によっては論文としてまとめていただいて、PMDAの科学委員会の成果を国際的にアピールすることも行っております。本日は、ご参考までに、委員の先生方には第3期科学委員会の報告書を机上に配布しておりますので、お時間のあるときにご覧ください。科学委員会の説明は以上です。

#### <専門部会の設置の目的について>

○佐久間副部長 ありがとうございます。ただいまのご説明に何かご質問等ありますでしょうか。この科学委員会の性格がお分かりになったかと思えます。個別の品目は扱わずに、できるだけ科学的視点でということであるかと思えます。そういう意味では、これまで過去のことで、整形外科インプラントの件、それからAIという件ですが、具体的というよりも、どう考えるかということをもとめてきたということです。今日、鎮西先生が用意されたもので、厚生労働省と経済産業省のものでガイドラインを作るという事業がありますが、それとも少し違っています。あれは明確なガイドラインを作る形ですが、専門部会は、そこに至る考え方をまとめていくところが主になるということかと思えますので、よろしく願います。よろしいでしょうか。

それでは時間もだいぶ押してきましたので、議題に移りたいと思えます。今、事務局からも説明がありましたが、科学委員会では、まず親委員会で議論すべきトピックを決めて、そのトピックごとに専門部会を立ち上

げて議論を行うということで、「コンピューターシミュレーションを活用した医療機器ソフトウェアの審査の考え方」の専門部会は、令和元年8月19日に開催された第32回科学委員会において設置が決定して、鎮西先生が部会長となることが決定されました。今日の目的ですが、委員の先生方と問題点について認識合わせを行いまして、本専門部会のゴールを共有するという形に持っていかねばと思っております。本専門部会がなぜできたかという背景、目的、検討のイメージ、今後の専門部会の進め方について鎮西先生が考えられまして、私も、これを作る段階で検討させていただきましたので、これについて説明したいと思っております。

資料3をご覧ください。準備をする中で、本部会の目的が表面に出ていると思えます。今日、先生方に自己紹介していただいた中で、様々な計算シミュレーションを使われたり、あるいは実験をやらせて、実験と計算との乖離であるとか、そういうことをやっていらっしゃる先生がいらっしゃるということです。これをどうやって臨床に入れるかも検討されているということなのですが、シミュレーション技術の現状、コンピューターだと全て正しいと思うことはなく、やはりそこには限界もあり、それらが応用された医療機器とか医療機器開発、あるいは医療機器評価・医療機器機能実現に応用する場合に注意すべき点を、整理・検討することを目的にしたいと思えます。

次、スライドを回してください。ということで、いわゆる問題整理をして、やはり、例えば使い方1つ取ってもいろいろな使い方があるということで、これを混ぜこぜにして議論してしまうと、レギュラトリーの観点からいうと非常に混乱した形になりますので、その辺りをしっかり整理しようということです。

次、お願いします。では、どのようなものが世の中で考えられているのかということで、これは調べてみたものです。これは、既に医療機器ソフトウェアとして承認されているもので、冠状動脈の閉塞状況、いわゆる3次元の造影CTを撮って、その中から数値流体解析をして、侵襲的に行われているFFRというカテーテルを入れて行う検査に相当したものを出すということを出している研究です。これを見られると、数値解析の先生方はびっくりして、ヘマトクリットも一定、粘度も一定という形で、患者スペシフィックの情報は形状だけだということになっているのですが、これでしっかり臨床評価が行われて、ある一定の精度が出るということがある上で、ある臨床的意義付けを持って認められているということになるかと思えます。そういうものが既に行われて、日本でもこれは使われ始めていると伺っています。

次、お願いします。これは、2018年の『Nature Biomedical Engineering』に出ていたものです。これは芦原先生もよくご存じかと思いますが、3次元の心室における興奮伝播の電気生理学的なシミュレーションを行って、それで心筋梗塞を作ったところ、その病変が不整脈基質となって、いわゆるローター（興奮旋回）が起きるわけです。それをある程度シミュレーションで予測しながら、どこの部分を焼灼すると心室頻拍が止められるか、どのような電氣的除細動で心室頻拍が止められるかということの研究して、それを臨床結果と突き合わせて、どの程度合っているかということを検討した例です。おそらくこういうものが今後出てくるであろうということで、高密度のマッピングから推測するというようなことが今後出てくるだろうということを推定しています。あとは、こういうことと言うと、MRIでの、いわゆる心筋梗塞のscarのエリアが分かるようになってきていますので、そういうところからモデルを作るといのが出てくるだろうということです。このようなイメージがプロダクトのイメージかということです。

あとほかには、先ほど菅野先生がおっしゃっていましたが手術計画を立てるところ、これも、これまで患者スペシフィックに何かやって、結果としてこういうインターメッシュを加えたら何が起きるかを考えていくということです。あるいは、今、いろいろな治療選択があって、人工弁でも人工弁置換にいくのか TAVI でいくのか、あるいは弁形成でいくのかといったことを考えるときに、ディシジョンツールとして何か考えるということになってくると、これは意思決定に対して介入する可能性が出てくるので、ちょうど境界領域に入ってくるということかと思います。

それで、検討内容として次に少し考えたことなのですが、物理シミュレーションの定義として支配方程式が明確になっているかどうかということ、これはけっこう重要なことなのですが、多くの場合、これだけでは分からない部分があって、少し未確立の支配方程式みたいなものが入ってきていることがあります。具体例を言いますと、電磁界シミュレーションは Maxwell 方程式がありますし、血流シミュレーションも Navier-Stokes 方程式があります。それから超音波の音場シミュレーションも古典的な波動と散乱で持ってこれます。それから光シミュレーションは、これは一部近似が入りますが、ディフュージョンを使ったようなアプロクシメーションでできていますし、また熱シミュレーションは拡散のような形ができるということになります。

一方、未確立の支配方程式ということ、支配方程式と実験式の組合せということで、これは芦原先生のご専門のところですが、電気生理学シミ

シミュレーションは、有名な Hodgkin-Huxley 方程式がベースとなっているのです。あれはある意味では実験式のようなものからできてきているのです。最近、随分それと構造との関係がはっきりしてきましたが、そこにパラメタフィットをするのですが、ある意味で、あるジェネリックのモデルがあって、それに個々のものを合わせていくようなことをしています。それから、関節置換術のための骨力学のシミュレーションも、力に対して、応力に対してどう応答するかといったようなことについては、ある意味で実験のモデルが入ってきています。これの妥当性がよく分からない部分もあるということです。そういうことで、支配方程式が存在するものと実験式を組み合わせたようなものもあるということです、この辺りを少し明確に分けるか、どういうレベルかを考えなければいけないということがあるかと思っております。

次、お願いします。それからシミュレーションの用途による分類ですが、これは審査には関係ない、関係すると言えば関係するのですが、医療機器のシステム設計において、最適化のプロセスで使うことがあります。評価ではなくて、設計の最適化というところで使うことがあります。解析パラメタに対するシミュレーション結果の感度解析を使って、これが少し製造工程でおかしくなったときにどうなるかとか、そういうことを考えるということが出てくると思います。一方で、先ほどの HeartFlow の例ですが、直接計測はできない、あるいは侵襲性が高くてリスクがあるので、これをやるよりも、限定的な情報を使って、シミュレーションを介在させて、欲しい情報を取ったほうが低侵襲でものの推定ができるといったようなケース、そういうものがあるということです。これ実は、後で申し上げますが、曖昧なデータをどう扱うかということで、一部 AI が入ってくるかなということ想定している分野かと思っております。それから、治療機器においても、診断一次情報、あるいはそれを情報処理して得られる二次情報を基にシミュレーションを実行して、治療手段の最適化を図る。これは菅野先生が治療計画とおっしゃいましたが、例えば放射線治療の部分は、ある臓器に対するドーズを計算しながら、どういう方向から当てるのが最適かということ計算機でやってくることがあります。ここはある意味で、しっかりした物理が出来上がっている部分ですから、こういうことも現状としてあるわけです。そういうものがありますので、これに関する調査もこの専門部会の中で行いながら、今後どのようなものが出てくるかということについて検討できればと思っています。

それから次ですが、シミュレーションの前提となるモデリングの妥当性

です。これは、いただいた意見の中にもあったかと思えます。方程式といえどもある仮定の中で出来上がっているものであって、その適切な仮定、理論の当てはめができていくかということについて、意外に意識されずに使われていることが見られます。この点、今日のお話になりますが、Verification、Validation といった問題のところになってくると思いますので、その辺りということかと思っております。

次のスライドをお願いします。そこで、妥当性に関する注意点、Verification、Validation ということです。これはもう先生方はよくご存じのことで、数理的なモデルがきちんとコードで表現されているかということと、本当にその数理モデルが生物現象を、生体現象を表現しているかという点の問題が、よく V&V と言われるところであります。

それから、解析条件設定・解析結果の信頼性に関する最新の議論で、解析条件の妥当性の検討です。シミュレーションパラメタなのですが、多くの研究は健康な生体に対して行われていて、前回の科学委員会でも出てきたのですが、やはり疾患を持った方のデータはなかなかないですよねという議論がありました。その辺りは、今度は測定というものとの関連も出てくるかと思えます。それから、今日のお話にもありますが、解析パラメタに対するシミュレーション結果の感度解析のようなこと。これは、多くのシミュレーションをやっている先生方が、合ったということではなくて、合わなくなるところがけっこう重要だということがあって、その辺りのところのパラメタの感度とかの議論をする必要があるということです。それから派生することで、不確かさの定量化と不確かさ解析といったこと。この辺りの最新の議論を少し整理させていただいて、実際にもものが出てきたときに、そういう点が本当にちゃんと検討されているのかどうかといった視点で見ることがあるかと思っています。

それから4番目、データ同化ということです。これは、よく高木先生からもお話を伺うことであるのですが、観測でできるものが限られていて、一方、それをロジックで、シミュレーションであるものを推定することができます。内挿と外挿ということになるのだと思います。このデータがどうかということで、よく出てくるのが気象で、観測値が近くになればなるほど翌日の天気は当たるようになってくるというのは、おそらくそういうことを回しながらやっていることがあるということです、その点が出てくるだろうと。それから、これは親委員会でもちょっと問題になったのですが、AI ということを出すと、今の機械学習のことを思い浮かべてみるのですが、これは実はモデルがあったときに、今、パラメタを設定するときに、専門家の知識でパラメタを入れているというのはけっ

こうあるのではないかと思われていて、もしかすると、専門家の知識をAIで合わせて入れてくるということも出てくるかもしれません。その辺りも含めて、AIと数値解析をどう組み合わせるかということについて、おそらく議論がなされていると思いますので、その辺りをまとめさせていただければと思っておりました。

あと最後、2-5です。シミュレーション結果の臨床応用に関するものです。いろいろシミュレーションすると出てくるのですが、シミュレーション結果そのものの臨床的意義がもともとしっかり明確なものです。先ほどのFFRみたいなものは実測したもので、その意義がはっきりしているのです。そういうことで、実測値の計測が生体では困難な場合の考え方をどうするかとか、一部については可能である場合にはどうするか。あるいは、測定範囲を網羅するデータを計測することは現実的には難しいのだけれども、これを併せて離散的にカバーすると、例えば実測値が得られるとかいったような問題をどうするかということです。

それから、まだこれがかんがえていないときに、得られる臨床上有用な情報の妥当性の検証の考え方。もしかしたら、これは意外に簡単で、従来の医療機器の評価の考え方が適用できしまうのかもしれませんが。ただこの辺りも、特有のものがあれば考える必要があるかと思えます。例えば、よく設計の段階で行われますが、人工臓器でデバイス内部の血流分布を評価して、その結果から血栓形成のリスクを評価するといったこと。これは岩崎先生の所で、EvaHeartの血栓のin vitroでの評価をしながら、これである程度認めていただいたということも出てきていると伺っていますので、その辺りのところも含めて考える必要があるだろうと。それから、組織内での例えば超音波伝搬をシミュレートして、超音波の吸収、散乱等を考慮しながら治療パラメタの最適化を図るといったこと。これは安全性の評価で、例えば、これはPDTなどのところでも、光がどこに伝播するかなどということの評価するのが出てきているということがあるかと思えますので、この辺りがあるのだろうと思っています。

次、海外の状況です。ある意味では、この辺りのガイダンスがいくつか出てきているので、CDRH辺りから、やはりコンピューティングモデルをどう使うかということ、FDAからも出てきていますし、モデリングとシミュレーションを使ってということでのガイダンスというのは、いろいろ議論が始まっているということです。しかし、まだまだ踏み込んだ議論はされていなくて、ある意味で表層的と言いますか、当然考えられることが指摘されている。ただ、よく整理されているかと思えます。あと、

今日お話いただきますが、ASME のほうでは V&V40 というのが出ているということがありますので、この辺りの話。この辺りの調査をしていきながら、我が国としてどういう点で考えるかをまとめていければと考えております。

最後になりますが、数理モデルの医療機器への応用としては、単なる設計段階の設計案の妥当性検討だけではなくて、用いられるもののみではなくて、やはり診断治療に有用な情報を出すのに使われてくるような時代に入りつつあるというのが現状認識です。その中で、いくつかそこに出しましたような、最新の数値計算の中で出ている議論をおまとめいただいて、その辺りの論点整理をしていただくというのが、この専門部会の目的になるのではないかと思います。それから、研究の最先端の中で、数値計算から少し染み出した形で、いろいろな周辺分野と融合した形のもが出てくるだろうと思います。その辺りの論点についてもまとめていくのが課題ではないかということで、鎮西部会長ともお話をしておりました。

それで、この辺りのところで少しご意見をいただきたいと思います。これは最後の総合討論で議論したいと思いますが、ここではまず、この話について不明な点がありましたらご質問等をいただければと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。何人かの先生方には、これをあらかじめ、委員をお願いする段階で少し聴かせていただいて、今日の意見をいただくこともさせていただいたということではありますが、何か特にありますでしょうか。ではまた後で、総合討論で少し足りないところとか、いや、こういう視点もあるのではないかということについて、議論させていただければと思います。

それで、鎮西先生から1つご提案をいただいております。本専門部会の名称なのですが、やたら長いということで、提案としては、「コンピューターシミュレーション専門部会」でいかがですかということなのですが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。いろいろな意味が出てしまうので、修飾語を大きくしてしまったということがあるのですが、少し長いということで、コンピューターシミュレーション専門部会ということにさせていただければと思います。ありがとうございました。

<委員からの講演：ASME V&V 40 の概要（山田委員）>

○佐久間副部長 それでは次の議題に移らさせていただきます。本日は、検討に当たりますして、山田先生からご講演をいただければと思います。その後に鎮西先生からいただいたものをご紹介させていただくことになるかと思いま

す。山田先生には、米国機械学会 (ASME) の Verification & Validation of computational modeling and simulation の状況についてご講演をいただきたいと思います。山田先生、よろしくお願ひします。

○山田委員

横浜国立大学の山田です。佐久間先生からお声掛けをいただいて、今日、こういうお話をさせていただくことになります。よろしくお願ひします。V&V についてどのくらいご存じなのか、私のほうでは参加されている皆さんの状態がよく分からないので、今日は基本的なところからお話をさせていただこうと思います。

シミュレーションというのは、先ほどの佐久間先生のご説明の中にもありましたけれども、ここで言うシミュレーションというのはもっと広く、医療だけではなく、工学などで使われているシミュレーションを含めての話です。物理現象をまず何らかの形で数学的に、数式で記述するというステップがあって、そこが「モデル化」と言われるものです。これは実際に手計算では計算できないので、コンピューターに任せます。そのときに通常、離散化という近似の操作を行います。数学的に言うと、無限次元の問題を有限次元化するということをします。そういうことで数値計算の形にしてプログラムを作って、実際にシミュレーションを実行します。

そもそもこのモデル化のところで、いろいろな問題の抽出を行ったり、ある現象が非常に複雑だと、全ての現象を全て盛り込むことは不可能なので、特定の現象だけに、主要要因に絞る、そういう形をもってモデル化を行っている、数式を作っているということです。数式が作られた後は、数学の問題としてどのようにシミュレーションするか、数学の問題をシミュレーションとして正しく行っているかを確認するのを「Verification」と言います。後でも出てきますが、こういう分野はソフトウェア工学のほうでも使われているので、日本語では「検証」と言います。それから Validation です。Verification が終わってれば数式に対して正しい計算結果、妥当な計算結果が出ているはずだから、それを実験結果と比べることによって、モデル化そのものの妥当性を評価する、それは「Validation」「妥当性確認」と呼ばれます。

この2ステップで行うことを「Verification & Validation」という言い方をしています。これはよく言われることですが、数理モデルを正しく解いているかという数学的観点を評価するのが「Verification」で、これがまず行わなければいけないステップです。これを行った後の評価として、今使っているモデルが物理的な現象に対する適切な方程式となっているかを、物理的な観点で評価することを「Validation」と呼びま

す。この2ステップを、まず考えなければいけないというのが、Verification & Validation (V&V) と呼ばれる考え方です。

このV&Vは、もともとどこが出発点かということですが、ソフトウェアというものが世の中で使われるようになった最初のステップとして、原子力プラントを制御するときのソフトウェアの妥当性をどのように確認すればいいかというところで、V&Vという概念が提唱されて使われるようになりました。その考え方を数値シミュレーションの世界でも応用するといいますか、取り込んでいこうということが1970年代の後半ぐらいから始まりました。最初にガイドとして出されたのが、アメリカのAIAAという航空宇宙学会の「Verification and Validation of Computational Fluid Dynamics Simulations」という、数値流体力学の問題に対するV&Vのガイドです。

それを受けて、その次の段階として2006年にアメリカの機械学会(ASME)が、V&V10というのを出しました。これが今、我々が標準としているものです。諸外国でこういう動きがあるので、少し申し上げますが、日本計算工学会という学会があります。そこではシミュレーションの品質管理という、どちらかと言うと、ものづくりのメーカーで使われるシミュレーションをどのように評価していくかという議論を行っていて、そのガイドとして学会標準というものを作っています。私は、そこで副主査を仰せつかってお手伝いをしています。こういうことを含め、日本も同じような取組をしていますが、そのときに最初に参照するのがこのV&V10です。この名称の中にはComputational Solid Mechanics(固体力学)というのが入っているのですが、実際は固体力学だけの話ではありません。特に対象が機械の分野なので、固体・流体辺りが中心ではありますが、そういう物理現象に対するシミュレーションのV&Vは、どういう考え方をすればいいかということがまとめられていて、これを標準として今、みんなが参照して議論をしています。

次がほぼ同じ年代ですが、実はシミュレーションで物を作って、いろいろな評価を行っている一番先端的な所がNASAです。私が専門とする有限要素法のNastranというコードは、NASAのアポロ計画のために作られたシミュレーションのコードがベースになっているのです。そういうように、もともとシミュレーションがいろいろな所で実際に一番使われているのがNASAなので、NASAが「Standard for Models and Simulations」というものを出しています。これは最近改定されました。

ASMEはそれまで固体だったものを、2009年にV&V20という熱流体向けのスタンダードを発行しました。実は、ASMEはどのような活動の中でこう

いう文書を発行しているかと言うと、ASME の 1 つの活動として、Standards Committee、Codes and Standards というのがあります。ASME はいろいろな規格を作って、その規格によっていろいろな業界のレベルアップをするという活動をしているので、その中の 1 つとして V&V も行われています。その中の Subcommittee、分科会的なものが今、全部で 7 つあります。10 が先ほどの固体です。固体といっても、もう少し幅広いです。20 が熱流体です。ここまでが理念で、物理的な問題に対してどのような考え方をするかということに近いのです。

それに対して 30、40、50、60 というのはもう少し問題向け、業界に即した形で Subcommittee ができています。この分野で重要なのはやはり原子力なので、原子力系が 30 です。それから、ここで問題になるのが、40 の Computational Modeling of Medical Devices の V&V をどうするかです。これが 2011 年から始まっています。最近始まったのが 50 の Advanced Manufacturing というもので、3D プリンターなどを含めた先端的なものづくりのためのシミュレーションを考えます。60 が、原子力以外のエネルギーシステムのためのシミュレーションの V&V です。そして今年発表があったのが、Machine Learning、AI と呼ばれる機械学習についてのもので、物理問題に対する機械学習の適用を議論するための 70 という Subcommittee ができています。

その中で、先ほどお話した V&V10 というガイドが出て、20 の熱流体が出て、それから 10 を補足するものとして、もう少し具体例を示した 10.1 というのが出て、最近発行されたのが V&V40 の「Assessing Credibility of Computational Modelling and Simulation Results through Verification and Validation」という医療デバイスのためのものです。この「医療デバイスのための」というのは、旗を振っている方々はそういう方々ですが、作っている方々の意識としてはもっと幅広い人が参加していて、通常のシミュレーションそのもの全体について、幅広い観点でのガイドとなるように作られています。今後、もう少しいろいろな細かいものが出る予定が立てられています。

実は、こういう議論については毎年、ASME がラスベガスを中心に V&V シンポジウムというのをやっていて、そこでいろいろな意見交換が行われています。今まで 8 回あって、なぜか私が皆勤賞を続けています。特に 2012 年というのは V&V40 が始まった直後ぐらいで、40 を議論する 1 つの場にもなっているのが V&V シンポジウムです。これは普通の学会とは違う雰囲気、発表件数はそんなに多くなくて 200 件ぐらいです。参加者も 300 名前後です。実は academia の人は少なく、アメリカの DOE の

National Laboratory の人たちが半分ぐらいです。

そこで分かったことは、今日はスライドにしていませんけれども、今年の ASME V&V symposium の Plenary session で、National Laboratory 関係の人ということで手を挙げてもらう人がいまして、半分ぐらいは手を挙げていたので、半分ぐらいは National Laboratory です。National Laboratory は何をターゲットにしているかと言うと、実際問題、核兵器の開発です。今年の Plenary session は、2件とも核兵器開発の話でした。1人は完全に核兵器の話でしたけれども、1人は昔やっていたという感じでした。一番失敗してはいけないシミュレーションが核兵器開発にあるということで、そういうところが中心ではあるのですが、規制機関、FDA、航空系の FAA の人たちも入って、規制の中でシミュレーションを使おうとしたときに、そこをどういうように Regulatory Science として持っていくかという話が、一方で行われているという感じがします。

V&V で言われていることは、シミュレーションは現象を解析するものではないということです。そういうものでもあるのですけれども、decision making のツールであるというのが、一番強い主張です。decision making というのはシミュレーション単体では成立せず、当然実験とか観測・計測等を踏まえて行うもので、それで合理的に意思決定をするということです。ですから V&V のシンポジウムは、シミュレーションが中心ではあるのですけれども、一方でどのように意思決定をするかという話もやろうとしています。

チャレンジワークショップということで、この中でワークショップを開いて、V&V の実践、コンテストみたいなことをやったりします。そういうところでは、いかに合理的な decision making が行われたかを競うと言っていました。ただ、私はそこはあまり出ていません。医療のように人命に直接影響を与える判断、decision making にシミュレーションを行うことになるので、どうやって Credibility を確保するかということが、実際の議論の対象となっています。このシンポジウムの中で、Credibility を確保するために、こういうやり方をするというような話がよく出ます。

シミュレーションは計算ができればいいというだけではなく、その中に必ず不確かさが含まれているということを抜きには語れないとよく言われています。最近はいろいろな分野で、この不確かさをどのように捉えていくかということで、いろいろな取組が行われています。その1つとして計測技術が発達したこと、あるいはコンピューターの能力が上がったことが、一方であると思うのです。

不確かさというのは、「ばらつき」と言ったりもしますが、単なるばらつきだけではなく、確率的に1つの確定値に定まらないような物理パラメタがある不確かさのほかに、先ほどの佐久間先生の話にもありましたように、我々は分かっていないことがあるので、それも不確かさと捉え、どのようにその不確かさが存在するかを認識するという事です。実は、認識するだけではなく、その次に出てきますが、いかに定量化するかを議論しようというのが、V&Vの中で議論されていることです。

分かっていないことは、技術の進歩によって減らせる可能性があるもので、不確かさは原理的に、本質的に、確率的に確定値に定まらないようなもの、パラメタという不確かさと、技術が進歩すれば減らすことが可能であるものという2つが存在します。何らかの形でその定量化を行うのが、「Uncertainty Quantification」、不確かさの定量化、不確定性の定量化と呼ばれる、最近いろいろな所で議論されているものです。手法としても議論されていますし、ASMEのV&Vなどは、どのようにそれに取り組んで、シミュレーションのCredibilityを評価するかという事で行われています。

シミュレーションというのは、V&Vだけではその能力は判断できません。シミュレーションは予測するための道具ですから、シミュレーションとしての本質的な予測能力というのは、精度に定量化された不確かさ、不確定性というのを加えたもの、これを能力と評価します。我々は、評価というのはシミュレーションを一発やった確定値ではなく、その中に不確かさを。実験では、エラーバーが付いた実験がよくあると思うのです。シミュレーションも必ずエラーバーの付いた結果を出すべきではないかというのが、これです。それをどのように実際に実現するかというのは、技術的にいろいろ難しいことが多数あるのですけれども、それを実現することによって、こういうことを評価することによって、解の信頼性、Credibilityを評価するという事をシミュレーションで行おうというように考えられています。

AIAAの規準にも入っているのですが、V&V10では不確かさの定量化(UQ)をどういう形で評価しなければいけないかというのを割と明確にしたのが、1つのポイントです。よく言われるのが、実験結果も当然、確定値でない不確かさが含まれているものなので、計算結果も同様の不確かさを評価し、その不確かさが含まれているもの同士で比較しないと、真の意味のValidationができないだろうということです。定量化の定量的な比較というのは、ただ確定値同士が合った合わないという議論では、どうしてもたまたま合ったのではないかという話にもなるし、それからパラ

メタのチューニングをして合わせたのはどうなんだという話もいろいろあるので、不確かさというものをちゃんと評価し、定量的な比較を行います。

ここには書いてありませんけれども、V&V10ではもう1つ、レベルの低いところからスパイラルアップで、レベルの高いところに階層的に持っていくということも主張しています。V&V40は、それを受けて何を行おうとしたか。まず、ASME V&V Committeeの中ではおそらく、一番力が入っている分野です。なぜかと言うと、その一端は、今のchairをFDAのTina Morrisonという方がやっているというところで、おそらく一番力を入れている分野だと思います。

どちらかと言うと、ターゲットは医療機器を設計する際のシミュレーションです。メディカルデバイスを審査する際にシミュレーションを使ったら、その審査資料はどう作ればいいのかというような観点が、強く押し出されています。そういうことで、最終的に許認可プロセスに、シミュレーションをどう含めようかという議論もされています。

最後にありますけれども、今、V&V40のドキュメントが出たので、現在一番力を入れているのが、submission mockを作ることだと彼らは言っていました。V&V40はこういうことで、どちらかと言うと大きな枠組みを示しているものではあるのですが、10というのはすごく理念的なのです。だから、10が出たときにみんなで読んだのですが、一体何をすればいいのだろうと、けっこう頭を悩ませて頭を抱えた部分があるのです。しかし、40になったら、例題なども載っていますし、評価の仕方も載っていたりするので、だいぶ使いやすいものではないかということ、最近我々の分野で話すことが多いのです。

V&V40のターゲットとするのは何か。シミュレーションというのは、先ほど佐久間先生からお話のあったような、ここにSimulation as a Deviceと書いてあるHeartFlowのようなものもあるのですが、それだけではなく、様々なデバイスを設計する際のことだったり、手術の支援にすることだったり、いろいろなところで使われるシミュレーション全体をターゲットにしようとしているというのが、FDAのスライドにありました。

これは、2018年にV&V40が出る直前のASME V&V symposiumのときに、ようやくpublishされるということで気合が入って、Industry Dayという医療分野の方々だけを集めた、ASME V&V symposiumの前日に開かれた、V&V40のためのイベントがあるのですが、そこで配られたスライドの1枚です。そこにはV&V40に興味のある方々がいろいろ来て話をしていまし

たけれども、まだそんなに先端的なことだけではなく、いろいろな温度差がありました。これから普通のデバイスを作るために、シミュレーションをもっと活用しようという立ち位置にいる人から、本当にシミュレーターそのものがデバイスになるようなものまで、いろいろな方々がいるという感じでした。

V&V40の内容を、少しだけお話させていただきます。まずV&V40というのは、単独でV&V40のcommitteeが作っているというよりは、実は下敷きがあります。それが先ほどお話したNASAのスタンダードで、NASAのスタンダードに書いてあることが、そのまま置き換わっているという部分があります。V&V40そのものは、2014年とか2015年ぐらいにパブリッシュしようと努力していたと思うのですが、NASAのスタンダードを参考にし過ぎて、そんな細かいことは言ってもらえないという話になって、一旦取り下げられて今の形になったと、V&Vのシンポジウムの経緯をずっと見ていくと、そんな感じがします。

一番強く言われるのが、V&V40のcommitteeの方々は、How toは基本的にV&V10や20といったそれぞれのものが示すので、レギュラトリーとして、いかにHow muchを示すかということをしたくと強く主張しています。なので、その辺は完全にFDAの人が入って、どのレベルにしようかという合意を取ろうという努力をしているように見受けられます。そういうことで、経緯としては2009年ぐらいからASMEだけでなく、いろいろな所のワークショップなどで議論がスタートし、Draftができたのです。2013年、2014年ぐらいにシンポジウムでDraftのいろいろな話があったのですけれども、すごく批判を浴びて少し方向修正され、2018年ようやく出版されたという経緯だと思っています。

一番大きい考え方、ASMEの10などにはなくて、NASAのスタンダードに入っている考え方が、リスクを評価するというものです。40の中では「Risk-inform Credibility Assessment Framework」という言い方をしています。まずは目的、COU、何のためにシミュレーションをするかという適用範囲を最初に定義をして、そのシミュレーションの持つリスクを評価してから、実際のV&Vというシミュレーションの妥当性を具体的に確認するような作業をします。最初にリスクの評価をする。リスクの評価がないと、どのレベルでV&Vをやればいいかが決定できないという考え方を取っております。これは、NASAのModelling and Simulationがそういう考え方を取っているのだから、それを受けてという形になっているかと思えます。

どういふものかと言うと、リスクの評価の仕方は、NASAではResult

influence と Decision consequence、つまり判断がデシジョンメイキングにどのように影響を与えているかという軸と、対象としている現象に対して、どのくらいシミュレーションの結果の要因になっているかです。シミュレーションが主要因になっているものから、シミュレーションはやっているけれども、そんなに大したことがないものまで、Result influence の軸に対して。それを使った結果、何が起こるかというものに対しての軸を取っています。

この数字の付け方は、NASA のものを見るとこうやって書いてありますけれども、ほかにもいろいろあると思います。使った結果があまり大勢に影響のないもので、シミュレーションも結果に影響を与えないようなものは、「シミュレーションをやって確認しました」ぐらいで、V&V などと細かいことを言わなくてもいいけれども、致命的なものに対しては、それが主要因となっているようなシミュレーションは、UQ も含めて、必ずシビアに V&V をちゃんとしなければいけません。最初にリスク評価をしてから始めるべきだというように言っています。

実際に V&V40 中の文章の図は、こんな感じになっています。Decision、COU。先ほど私が日本語で書いたものの最終版です。実は先ほど日本語で書いたのは、私が Draft を日本語に訳したものですけれども、最終的にはこのような図になっております。

それから、先ほどのリスク評価というのは、NASA とは軸の向きが逆ですけれども、Model influence Decision consequence に対してローからハイまであるので、そこを判断してからシミュレーションの使い方、V&V のレベルを評価しなければいけないということになっております。

Context of Use (COU) というのが、この分野ではいつも言われることです。どういう目的で、どういう適用範囲の部分でやられたシミュレーションであるかをちゃんと見て、その使い道を間違わないようにする。その使い道の範囲の中で、できるだけ実験と比較をするという Validation を設定しなければいけない。

こういうことをやっている方々にこの絵を見せると、「本当ですか」とよく言われます。単なるポンチ絵なので本当ではないのですが、Validation の軸はおそらく、設計変数のようなものになっていて、横軸、縦軸は適当な設計変数を抽象化したもので、その中にこの辺の適用範囲を考えたシミュレーションを設定しているということです。実験データとしては、この辺の点を実験データとしているので、このシミュレーションはその実験データから妥当性が確認されたと。そういうことをしたときに、今度はその等高線、Credibility がだんだん下がっていく等高線

だという話です。本当にそのようにできるのかというのは、甚だ疑問なところはありますけれども、そういう考え方をすることになっていきます。これがもう1つのもので、どのように Credibility を評価するかというワークフローが、V&V40の中に出されています。

特徴はもう1つあります。この辺までは普通の規格ですが、最後にV&V40には、我々普通にシミュレーションをする立場から、医療系ではなく、通常のものづくりなどでも参考になる部分として、例題がいくつか載っています。リスク評価とか、COUの設定の仕方とか、どういう物理量で評価しているのかという Quantity monitoring とか、信頼性はどのように確認しているのかというような例題が載っているので、ここがV&V10などと違って、読むとなかなか面白いなということで、こういうものを最近、勉強会などに使ったりしています。

私の説明は以上です。V&V40という活動があって、現在の状況として、アメリカの機械学会の中の医療系のシミュレーションをターゲットにしているグループでは、このような考え方をしているということです。

○佐久間副部長 それでは、ただいまの説明について、ご質問、ご意見等がある場合は時間を取って受けたいと思いますが、いかがでしょうか。

○高木委員 例えば、私たちが実際に論文を書くときは、Verificationのプロセスで数理モデルを作ったとして、その数理モデルの真の解に対して数値計算を行ったり離散化した解がどのくらい正しいかというときに、3次元計算だとなかなか十分な格子点数を取れずに、実質的にスーパーコンピューターを使っても無理だという場合が多い。そういったときに、2次元に落として、もともとの今の mesh があったとして、meshの2倍の解像度、4倍の解像度、8倍の解像度、16倍の解像度という5点ぐらい完全に取れると、その真に正しいと思われる解に対してどのように漸近していくかという点が取れて、そうすると、log log で書けば、どういうオーダーで漸近して1次の正なのか2次の正なのかと取れる。そこで見て、自分たちのスキームはこれこれの2次精度の解で、しかも今はこれだけの誤差の範囲でということで、meshはこのサイズで計算しますとあって、2次元計算の結果をもって解像度を決めて3次元の実際の計算をやって解を議論する。こういった仕方が、おそらく一番スタンダードな方法です。例えば、3次元問題になってしまうと、10倍、10倍、10倍で mesh を切ると、2次元だと100倍なのが3次元にした瞬間に1,000倍になるので、果てしなく処理しなければいけない容量が多くなるのです。

例えば、医療デバイスのときに、実際にV&Vがすごく重要になると言われる、明るい領域というのですか、先ほどのマップの中で、そのときに、

Verification をどこまでやるのかということはすごく難しい問題だと思うのです。例えば、本当に患者の心臓手術に使うようなシミュレーターをやるときに、V&V はすごく重要ですが、2次元の心臓でシミュレーションをやっても意味がないわけで、3次元のシミュレーションで Verification をきちんとやろうとすると、多分、非現実的な問題があったりしてしまったりするではないですか。そういうものはどのように対応することになっているのでしょうか。

○山田委員 今のお話は、どちらかと言うと Validation に近い話で、Verification は数理モデルであればいいので、実は、現実の問題に即している必要性はないという考え方が1つあります。

○高木委員 そういう解釈ですか。

○山田委員 ですので、よく使われる手法としては Manufactured Solutions という、微分方程式に解を仮定しておいて、それが成立するようなモデルを作って確認をするというような手法が取られるのです。ですから、先ほど高木委員がおっしゃったような mesh の convergence というような具体的な話は、1つの方法としては議論されますが、Verification を問題に即して本当にやるべきとも言われていません。計算の数理モデルそのものが現象に対して、かけ離れていてもよいとの主張もあります。例えば、血管流の計算をするのに Navier-Stokes を使う、Navier-Stokes の解が出ていることを検証するのは、別に血管流という考え方をしなくても、Navier-Stokes の解が正しく出るようなシミュレーターが作られていればいいだろうという観点に立つのが、Verification と思っています。

そこはどの分野でも、必ずしも具体的な問題に即してということである必要は、Verification についてはないと思います。一方で、佐久間副部会長のお話にも少しありましたが、明確に数理モデルになっていない問題も当然あるわけです。数理モデルに明確になっていない問題に対しては、逆にそういう立場はあまり取れないのかと。数理モデルとして明確に微分方程式が記述されているのならば、微分方程式を切り離すことができると思うのですが、そうでないならば、今度は Verification と Validation の境目もすごく曖昧になってくるので、それはそれでまた別の議論が必要なのかという。その辺りは、こういう分野では明確になるところしかやられていない部分があるので、なかなかうまく切り離せないものもあります。例えば、流体では乱流モデルとかはどうするのだというのが実際にあったりするので、そういうときはモデルを込みで mesh の、対象に近いものでは先ほど高木委員がおっしゃったような確認をして、それでシミュレーションの妥当性をある程度確認するという立場に

立たざるを得ない。ですので、両面あるのかと思います、必ずしも1つの方向性だけでもない。

一方で、先ほどのリスク評価みたいなものも含めて、どのレベルで確認しておけばいいのだろうということも、V&Vという考え方では割合と明確にする。V&V40の方々が最初の頃に言っていた雰囲気は、社会が納得するデータを自分たちはどうやって集めようかみたいな話を盛んにしていたので、こういう論文でこのようにコンセンサスが得られているこのモデルを使っているというのでよしとするとか、そういう話もたくさんあったので、そこはまたそこで議論が必要なもので、それほど明確にクリアなわけでもない部分もたくさんあるということです。あまり答えになっていなかったような気がします。

○高木委員 おそらく今のイメージから言うと、本当は心臓みたいに複雑になると、いろいろなタイムスケール、時空間スケールのものが入ってくるので、そこで Verification をやらなければいけないのですが、もう少しシンプルなモデルで Verification をやっていて、より臨床現場に近くて命に関わるようなところには、ある意味で Validation の重みがより増してきていて、シンプルなモデルで Verification をある程度取った後は、Validation をしっかり取って、実際の系との比較を取ればそれでよしとしましょうという方向性なのかという感じがします。

○山田委員 そうだと思いますし、おそらく一番難しい問題の Verification の方向性として確実なのは、対象としている現象に対する Verification になっていけばいいのだと思います。ですので、3次元が2次元になろうが、現象として同じことをシミュレーションしているのだと理解できれば、別に2次元であろうが1次元に近いものであろうが、それはそれでいいのだと思います。そこは、あくまで数学的な視点ですので。

○佐久間副部長 ほかに何かございますか。

○大島委員 16ページでしょうか、おそらく今の議論とも関係しているかと思いますが、方法論の How to ではなくて How much を基準とするとおっしゃっている、おそらく、この How much の基準の定義が少し分かりにくいと思っています。その際に、数値解析自体の Verification、Validation の話もありますが、V&V に出てきた answer20 の話自体も、今はまだどういう形で answer20 のコンティフィケーションとかをしたらいいか、あと、解析をどうするかというのもリサーチで、今、オンゴーイングでいろいろ出ていると思うのです。山田委員がまとめられた10番目のページの偶然の不確定性が今いろいろな形で、例えば、Multi-Fidelity の解析など、最近いろいろな手法が出てきて、あと、AIを入れたりということだと思うの

です。

一方で、リスク評価と言っているところは設定できないので、ここである程度の問題定義を固めてしまわないと数値解析としての Validation もできないので、おそらく、そういう COU の定義とリスク評価をしながらということになっているのかとお話を伺っているのですが、そういう解釈でよろしいのでしょうか。

○山田委員

ドキュメントの中で V&V40 には少し How much らしいことが書いてあるので、確かに後半の例題を見ると、なるほど、こういうレベルでこういう考え方をするのかというような書き方が少しずつ進んでいる。でも、やはりそれではまだ分からないので、その基準として FDA と一緒に何かを示そうという雰囲気、おそらく現状動いている V&V40 の Subcommittee の活動の内容なのだと思います。ですので、ドキュメントの中で明確に How much が示されているかと言われると No だと思います。

UQ についてはおっしゃるとおりです。一方で、先ほどの National Laboratory の方々がやっている UQ は、実験ができるものが対象であるというところもあるのですが、もう少し細かいところをどうやってするか。例えば、要因をどう捨るかという PIRT を作ったりということ、要因をずっと分析していき、それぞれに対して、分からないことは分からないなりに quantify してしまい、最終的にどう propagate するのかということ、quantify されたものが最終結果にどのぐらい影響を与えているかということ、何をどうやって評価するかというときに、最近、いろいろ研究されている技術も使いつつやろうとするような。そういうところが 1 つの Uncertainty の考え方になっているので、なかなかそこは、まだまだ研究のレベルでもやらなければいけないことはたくさんあると思うのです。

一方で、どうやって Credibility を社会に示すかということについて、彼らは強く何かをしようとしている感じがするので、そういうときには、例えば、このようにデータを集めて Quantify をしましたという。おそらくこの辺りは文化の違いだと思うのですが、そこにどのようにドキュメントを書いていくか、レポートをどう書いていくかみたいなのところに、そういうことも入れていくのだみたいな話もしていました。

○大島委員

そういう意味で言うと、18 ページに載っているリスク情報活用信憑性の設定をどうするかということは、おそらくケース・バイ・ケースでいろいろあるかと思いますが、その中で、標準化まではいかないですが、そのプロセスとしての、ある程度の応用ができるような根本的な手法を開発していこうということも考えていらっしゃるのでしょうか。というのは、これを個別に設定していたらいろいろなケースが出てきてしまう

ので、その辺りのストラテジーは具体的に何か分かりますか。

○山田委員 彼らは大枠は示そうとしていると思います。一方で、V&V40 そのものではないところでまたいろいろ活動があるようなので、ステントをやっている方々のグループとかそういう所でまた、おそらく、そこはそこでグループごとに。ASME の中ではそこまではやらなくて、医療デバイスを開発しているコミュニティで、そういうことはもっと具体的にいろいろ考えていくという雰囲気になっているのかと認識しています。

ASME のガイドは、今、大島委員がおっしゃったような標準的な手法まで踏み込むかと言われると、おそらくそこまでは踏み込まない。V&V10 そのものがどちらかと言うと、そこは考え方だけ示す、逆に言うと、どうやればいいのか、みんなが少し途方に暮れたのですが。40 もだいぶ踏み込んでいると思うのですが、でも、最終的に細かい手続的なことを何かしようという、実は先ほど高木委員がご質問された、Mesh convergence はこういうチェックをしなければいけないのだみたいなことを、V&V40 の中に一瞬入れようとして却下されたのです。

やはり、大島委員がおっしゃるとおり、そこは個々のケース・バイ・ケースの部分非常に強いので、大きな枠組みはここで決めるが、ケース・バイ・ケースのものは、もっと違うコミュニティできちんと合意を取ってくださいという意識なのかと思っています。

○大島委員 ありがとうございます。

○佐久間副部長 ほかに何かございますか。

○和田委員 非常に分かりやすく説明していただいて、ありがとうございます。生体やものづくりを扱うシミュレーションという、実現象を表さないという意味がないというところで、一番最後のところから話が進むのでややこしくなるのです。これは実現象の世界とコンピューターの in silico の世界であって、そこが一致するとは絶対に限らない。in silico の世界で仮想現実みたいなもので、そこでもう閉じてしまう場合も出てきますよね。ここはそういうものは対象にしていらないと考えたほうがいいわけですから、あくまで、物理現象、最後に見えるものを対象に考えるということなのではないでしょうか。

○山田委員 コミュニティの方々がどこまでターゲットにしているのかはよく分からないのですが、あくまで、これはアメリカの機械学会なので、物理を抜きにしてやろうとは思っていないのではないかと考えます。FDA は違うと思うのですが、あくまで ASME の中では物理で測れるもの、物理で理解できるもので何とかしようというところで、おそらく適用範囲はその辺りをターゲットに考えている。メンバーも機械出身のメディカルデバイスを

やっている方ばかりなので、in silico でという話は、FDA は別だと思うのですが、おそらく ASME の中ではそこまで広げてしまうということができなくなる部分もあるので、そこはないのかと個人的には感じています。

○和田委員      そうすると、12 ページの数理モデルという Verification の所のモデルは、体系化されているとか、先ほど高木委員が出された流体力学とか、連続体力学ではけっこう閉じた世界が出来ていると思うのですが、それぐらいかっちりしたもののベースの計算という。

○山田委員      私はそういうふうに理解していて、あと、そういう計算でも、必ずしもこれで Credibility を確保できているかという議論はそんなに簡単にはできないので、ASME はまずそこからやろうとしているのかと。

○和田委員      逆に、そういう問題でないとできないですよ。

○山田委員      とても難しいと思います。

○和田委員      例えば生体の場合だったら、組織がどんどん増えてくるとか、全然閉じていない、成長するというモデルを入れ出すと切りがない。そこで閉じたらいいのですが、閉じたモデル体系は出来ていないと思うので、そういう意味では、きっちり機械工学で出てくるような力学体系がちゃんと出来たモデルで正しさを評価するというのが、この部分であると。

○山田委員      あと、機械の分野で理解できるメディカルデバイスが対象になっているというところも、ASME の中の考え方だと思います。最後のほうで、FDA の中では Simulation as a device みたいなことは言うのですが、確かに、V&V40 も最初の頃は Heartflow の人たちがたくさん来ていたので、そういう部分はあるのですが、でも、おそらく、そこが限度ぐらいなのかという。流体計算ですよと言われるレベルまでで、それ以上複雑な話は、ASME の中ではそこまで踏み込もうとしている感じはしないです。

○和田委員      もう 1 つ、最後の Validation の所、最後に合わせる所は非常にレベル差があると思うのです。血流にしても、流速の一つ一つが合うかどうかという問題と、流体抵抗さえ合えばいいという合わせ方。リアリティが追及されなければいけないのか、本質的なところが一致すればそれで OK なのか、という判断が難しくなると思うのです。

    おそらく先ほどの Heartflow の話は、一見リアリティがあるように実形状の形を出してくるが、ほどほどに流体抵抗が合うというので使われていると認識しています。そこはうまいのです、リアリティを出しながら何となく本質的なところだけを活用しているように思うのです。この辺りの Validation は、どこまで求めるかというのは。

○山田委員      それが、Quantity of Interest をどう、要は、物理的に何を評価すべ

きかということを設定して、Context of Use、適用範囲をどの辺りに設定するのか、最初にそれを全部決めて、この範囲でこのぐらい合えばいいのだというところで、では、シミュレーションはきちんとできていますよねという議論に持っていかうということであり、そこに、それでやっていることのリスク評価をきちんと入れておくというのが彼らのストラテジーであり、本当にリアリティを全部追及しようという議論ではない。どこまでのリアリティが必要かをあらかじめ設定してから、いろいろな議論を始めるといった雰囲気が強いと思います。

○和田委員 おそらく医療応用になると、リアリティがないとなかなかお医者さんは取り入れてくれない、現象としてそれを捉えられるようなデータでないと、なかなか取り入れてもらえないのかという。例えば、心臓を単なるボールのような形で動きましたと言っても、なかなか使われないところがあり、やはりリアルに心臓が動いている情報、それがどこまで影響しているかどうか分からないのですが、そうではないかという感じがしているのです。私もそういうところをやっているので、少し難しいところかと思えます。

○佐久間副部長 ほかに何かございますか。

○庄島委員 簡単にコメントさせてください。幾名かの先生方より、V&V についてのご説明がございましたが、ここにいる委員が持っている V&V の概念、考え方はひとりひとり異なっているのではないのでしょうか。資料 4 のスライド 2 に提示されている図のように、ASME では、物理現象→数理モデル→数値計算モデル→数値シミュレーションという一連の流れの中で V&V を定義しているとのことでしたが、医学・医療におけるシミュレーションでは、物理現象の上流に、「疾患」が存在します。疾患→生物学→物理学という段階が、物理学の上流側に存在します。さらに、数値シミュレーションの結果は、物理現象との妥当性が検討されると思いますが、医学・医療においては、生物学的に妥当であるか、さらには臨床医学的に妥当であるか、という検証がより下流側で必要になってきます。Verification に関しては、この段階とこの段階の整合性を検討すればいい、というのは多くの人々で一致しているような気がしますが、Validation に関しては、どの段階とどの段階との整合性を検討すればいいのかに関して、人によって全く考えが異なっていて、こんがらがっているようにおもいました。そこで、このような委員会があるのかと改めて理解しました。医学・医療における疾患のモデル化とシミュレーションに関しては、物理現象の上流側や、数値シミュレーション結果の下流側まで言及した V&V モデルみたいなものを、皆様でご検討いただけたら

嬉しいと思いました。

○佐久間副部長 ほかには何かございますか。

○芦原委員 私は不整脈のコンピューターシミュレーションをやりながら、一方で、臨床で患者を診たりするのですが、やはりコンピューターのシミュレーションにどういうアウトプットを求めるのかです。例えば、心臓の興奮伝播という興奮の伝わり方の速度が多少違って、シミュレーションで不整脈の起こる起こらないという境界条件の予測が立てば、そのモデルは臨床的には意味のあるものだということになります。要するに、そのアウトプットが臨床で求められているニーズに合致しているかどうかという観点は必要だと。もちろん、物理的なモデルということであれば、きっちり興奮の伝わり方、圧力、イオンチャンネルの電流の強さというところは求められるのかもしれませんが、ただ、モデルというのは、そういうものを複雑にしてどんどん大きくしていくと、余計にパラメタとしての不確かさやシステムとしての不確かさが大きくなっていき、かえって誤差が大きくなってしまうという側面もあります。ですので、大抵の場合、シミュレーションをやってきて思うのは、求められるニーズに対して適切な大きさのモデルであるかどうか、それがある程度誤差を大きく膨らませないようなモデルで、結果がちゃんと安定して出てくるかどうか。要するに、よく Robustness というのですが、そのモデルシミュレーションの Robustness が担保できるような形でのモデル作りができていくかどうかというところは、意外と重要かと思います。

あと、もう1つは、uncertainty、要するに UQ も、今まで議論されていたのは、どちらかと言うと Validation が中心であったかと思います。おそらく、入力パラメタのばらつきが、アウトプットとしてどういう結果のばらつきをもたらすのかという議論になっている。例えば、個人差、人間1人の中での日内変動、日差変動のばらつきだと思うのです。

一方で、モデリングという観点で言うと、システムに不確かさの部分があたり、そもそも重要な概念が抜け落ちていたりということもある。それもある意味、不確かさで、そこは Validation というよりは、どちらかと言うと Verification にも影響してくるものだと。例えば、入力のパラメタが連続したものであっても結果が連続してこないということは、システムに何か間違いがある。そういうことを見つけて、そのモデリングそのものをもう一回見直すということも含めて、モデル作りにはその不確かさのパラメタを用いたりするケースがあるのです。おそらく、こういう UQ ということでは、そういうことが議論として若干抜けているところもあるのかと思い、お話を伺っておりました。

- 山田委員 何をモデルとするという話は、所詮、機械なので、機械工学の範囲で理解できるところがほぼ中心なのです。特に、今おっしゃったような生物というものをどう数式に表しているかという部分は、あまりそこまでは踏み込んでいないと理解しています。
- 一方で、分からないものをどうするのかという V&V40 のところの議論があったときには、先ほど大島委員のときにもお話しましたが、いかにコンセンサスが得られたモデルを我々は使っているかをドキュメントで主張しようみたいなことが言われていました。あくまで、強く感じたのは、V&V40 は審査が目的になっているので、審査にどういうドキュメントを用意すべきかという議論をみんなすごくしていました。そのときには、どここの論文にどういうことが書いてあり、誰々のモデルのどのパラメタを使っているからこれでいいでしょうと言うのだというような議論をしましょうみたいな議論をしていたので、そこはまたそこで考えなければいけないのだと思います。
- 芦原委員 そうですね。ありがとうございます。
- 佐久間副部長 時間が押しており、あと 15 分しかありませんが、何かございますか。
- 太田委員 今のお話でいくと、FDA の方々は、この ASME の V&V はものすごく重要性を持って考えていらっしゃる。
- 山田委員 FDA のシミュレーションを、物理現象としてシミュレーションできる範囲のところで何かをしたいという。それは FDA 全体ではないと思います。FDA の Tina Morrison のいる、こういう物理現象として、我々の機械工学的な観点でできる範囲のシミュレーションを、どのように審査とかに活かしていくかという。例えば、飛行機を設計するときにシミュレーションだけでどこまでやっていいのかということと同じような議論を、医療デバイスの中で実現しようというのが、おそらく彼らのやりたいことなのだと思います。
- <委員からの講演：数値計算評価に関する評価指標・開発ガイドライン（鎮西部会長）>
- 佐久間副部長 だいぶ総合討論にも入ってしまったのですが、ここで鎮西先生がいらしたかったので、予定の時間を少しオーバーしているのですが、資料があるという中で、今のことも含めて、残りの時間で急いでいくつかの議論をしたいと思います。実は資料 5 は鎮西先生が用意されたもので、先ほど言ったガイドラインの事業の中で、いくつかそういう議論がされたということがありますので、先生からそれをご紹介しますか。
- 鎮西部会長 産総研の鎮西です。大変遅くなりまして失礼いたしました。資料 5 がお手元に配布されていると思います。厚生労働省、経済産業省の共同事業

で、次世代の医療機器・再生医療等製品評価指標、開発ガイドラインというのを行っております。その中で、いくつかの話題に関しては既に評価指標、開発ガイドラインを発出、あるいは公表するというに至っておりますので、5分ぐらいで紹介します。

この事業の大前提として、開発ガイドラインと評価指標というのは、厚生労働省と経済産業省の両方でやっているのですが、これは任意のペーパーと言いますか、これをやっておけば絶対に審査で合格をもらえるでもないし、また、別にこの紙に従わなくてもそれだけの理由でリジェクトされるという性質のものでないということで、まずそれをご了解いただければと思います。

その中で、4枚目、今までの数値計算評価を含む評価指標・開発ガイドラインというのが全部で4つ出ています。評価指標としては、血流シミュレーションソフトウェアに関する評価指標、3Dマッピング装置の新型アブレーションの装置。開発ガイドラインのほうでは、in silico 評価、それを応用したPDTという具合になっています。

まず血流シミュレーションソフトウェア評価指標というのは、これを具体的に言いますと、HeartFlowを想定して書かれた評価指標です。Scopeの所にはこういうことが書いてあって、入力として医用画像データ。支配方程式としてNavier-StokesとBoltzmann。提示方法として、流線やコンター図といった流力の基本的な表現、血流に係る数値的物理情報を出します。ですから、医学的な解釈はその中でやっていない。使用目的としては、病態の診断、治療法の決定など。こういったものを仮定した評価指標ということです。HeartFlowの説明が正にこれで、今言ったScopeに当てはまるものがHeartFlowそのものであるということです。

評価指標の中で何が書いてあるかと言いますと、今の目的に沿ってひと通り審査の上でどういう点に留意すべきか。逆に、製造利用者の見方としては、審査でこういうことを言われるから、こういうところに留意して持っていけばいいということが分かるようになっていきます。その中で、この枠線で囲っている部分が数値評価に関連する部分です。まず、どういう品目ですかという品目の概要に関する事項です。臨床的意義などがないとValidationができないということで、まず、それを明確にしてくださいということです。それから、具体的な数値計算のやり方についてということで、右側の品質と安全性に関する考え方です。入力、どういうmeshを切って、どういう計算をして、物性値、境界条件、初期条件をどうして、どういうふうに解いて、それをどのように提供していくかといったVerificationに関係する事項。最終的には数値計算の非臨床試験、

モデルを用いた試験プラス臨床評価という具合になっています。

もう1つ、数値計算評価が出てくる評価指標がありまして、それが3Dマッピング装置を用いた心臓カテーテルアブレーション装置ということです。アブレーション装置の中でも、カテーテルの先端を制御したり、3Dマッピングをして、その上でアブレーションを行うタイプの装置が対象になっています。右の下のほうに、非臨床試験の中で *in vitro*、*in vivo*、それから *in silico* という形でそれが紹介されております。

次のページ、*in silico* に関しては、評価が可能であることが十分に検証された項目に関しては使ってもいいですと。では、評価が可能であることが十分に検証されたというのはどういう条件なのかということあまり書かれていないのですが、具体的にはということ載っています。

次のページ、アブレーションで用いられるカテーテルの電極やバルーンの構造や配置などをモデリングして、それから心筋とその周辺組織の興奮伝播などを含むモデル、それら进行评估し、さらにナビゲーション機器やマッピング装置における心筋シグナルの可視化の方法という形でアウトプットするということが書かれております。

どういう点で評価をするかということは、(ア)(イ)(ウ)ということ3つに分けております。まず最初の項目が、そもそも *in silico* で評価しているのかどうかということをちゃんと論じてくださいと。(イ)はシミュレーションモデルとその使用法が妥当であるかどうか。最後に、結果の解釈が妥当であるかどうか。(イ)と(ウ)がそれぞれ Validation と Verification と考えられます。

次のページ、開発ガイドラインのほうでは、非常に入門的と言えれば入門的ですが、*in silico* 評価全体ということで、正に V&V という概念を紹介する形での開発ガイドラインを書いております。数値計算の結果の解釈、信用、限界等といったものを明確にしてください、誤用や誤解につながりやすい V&V、仮説、外挿内挿といった事項について整理するという開発ガイドラインになっています。

最後のページですが、その中で PDT の機器開発ガイドラインということです。今の *in silico* の開発ガイドラインを具体的に当てはめた形で、実際には開発のほうで先行していたので、その開発での事例に当てはめる形で、*in silico* 開発ガイドラインを適用するところになりますという仕立てになっています。これは、東京女子医科大学で臨床、いろいろな開発をやった、脳腫瘍のための PDT のときにやった事例ですが、このときに用いた *in silico* の計算の1つが、例えば光学パラメタがどれぐらい変動すると、どれぐらい結果に影響が出てくるかといったことです。逆

に言いますと、そんなに大きく変動しませんよといったことについて検討しておりました。以上です。

今の事項について、何か質問はありますでしょうか。

○庄島委員 鎮西先生が「③in silico 評価に関する開発ガイドライン」に関してご説明されたときに、V&V に関してまとめられたものが既に存在するということでしたが、そこには既に先ほど山田先生にご説明いただいたような内容は含まれているのか、それともこれからアップデートすべきなのかどちらでしょうか。

○鎮西部会長 入っていないです。まだそのときには V&V40 が出る出ると言いつつ、全然出なかった時期なので、30 をそのときに見ていたと思います。

○菅野委員 HeartFlow-FFR<sub>CT</sub> が 2016 年 9 月に承認されたと書いてありますが、このときの承認の審査内容に V&V がどれぐらいされたとか、実際の臨床検証が本当に行われたのかというところが興味深いのですが、その辺は分かるのですか。

○高江医療機器審査第一部長 詳細を今ここで、私は全部覚えているわけではないのですが、審査報告書の中にその辺りの考え方については書いてあります。しかし、先生方がおそらく考えていらっしゃるような V&V をしっかりやっているのかと言いますと、やっていないです。ただ、治験できちんと結果が出て、それが臨床、現場で使えるというところの検証がしっかりなされているというところをもって承認したという理解でおります。

○菅野委員 なぜそれを聞いたかと言いますと、大概、V&V で最後の Validation が一番やりにくくて、みんな開発する側は回避したい、それに変わるデータがないかと思っていると思うのですが、それが実際どうなのかなということです。

それから、山田先生の説明からしますと、治験が要るか要らないかのクラス分けと同じような感じで、あるパラメタでやると右上のゾーンは V&V が要りますよというガイドラインができてしまうと、そのゾーンが厳しくなるなと思ったのでお伺いしました。

あと 1 つだけ、私は臨床医なのでよく分からないのですが、Validation と Verification の図を見たときに、例えば、骨折のリスクが FEA で予測できるか検討するに、最初のモデルを作るときが大概いい加減なのです。CT から骨構造するにしても、マイクロ CT ぐらい撮れたらいいのですが、結局、臨床 CT では、そこで精度が落ちるから予測も信頼性がない。当然、その患者さんのアクティビティとか、かかるストレスが違ったら、ほかのパラメタもたくさんあるのですが、少なくともモデル化が正確かどうかをもって、総合的に信頼性を判断することはできないか。

verify は数学的などころなので証明できると思いますが、モデル化が正確かどうかという、1+1 で Validation の代わりになるようなものはないのかと素人的に思ったのですが、その辺はいかがでしょうか。

○芦原委員 私に答えるべきかどうかは分かりませんが、一般にはモデリングする段階では、モデルの精度を例えば倍精度にしてみたり、空間的、あるいは時間的というのにしてみても、モデルとしての Robustness があるかどうか。要するに、そういったモデルの精度を上げて結果が変わらないということであれば、その精度でシミュレーションしていいということです。大抵、計算資源の問題や、コンピューターの性能などの問題もあって、この範囲でないとシミュレーションが現実的ではないというモデルの大きさの限界もあるので、それらが許容される範囲で評価するというのが慣例だったかと思います。ただ、やはり臨床的なアウトプットと合うかどうかというところは一番重要なポイントで、先ほどの FFR<sub>CT</sub> などにしても、やはり最終的には臨床データと比較して一致しているかで承認された経緯があると、循環器の領域では聞いております。

○菅野委員 確かにモデリングにエネルギーをかけても意味がない場合もあると思いますが、私は分野外ですが、例えば超音波とか MRI から狭窄を見るよりは血管造影 CT で見たほうが、狭窄部位の形状のモデリングは正確だなどというのはパッと分かりやすいので。例えばほかの画像モダリティで同じソフトウェアが来たときに、また違った結果になるのではないかと考えて質問させていただきました。

○佐久間副部長 菅野先生がおっしゃっていたことについて、おそらく、CT で形は分かれますが、しかし、マイクロ CT クラスでその構造に近いような、その強度に関する情報がどこまで入るかということになります。これは、実は今日の前半で出しました解析条件をどうするか、そこがまた難しいところなのかと、その辺りがうまく整理できればいいのかなということでは思っていました。

○大島委員 今のご指摘は非常に大事で、それで今、answer 10 analysis ということでやっているのです。ただ、マルチモダリティのデータでどう結果が変わるかというのは、なかなかデータが得られないので、そういう比較をしている所は実を言いますとまだないといえますか、できていない状態です。今、何が起きているかと言いますと、answer 10 analysis で一番よくやられているのは境界条件です。例えば、ある形状の中で流入条件がどう影響しているかというのは最近されていて、これからおそらく、形状の影響がどうなっているかというのを、わりとスタンフォードのグループとかは最近それをやっているのです。ただ、非常に膨大なデ

ータになるので、その answer 10 analysis をどうしていくかというのが今、研究になっているという状況です。

- 高木委員 臨床の最終的な結果を比較するのはとても大切ですが、工業製品でも何でも、本当はシミュレーション結果を検証するための実験が行われていて、ベンチマークみたいなものがある、例えば国立の研究所とか海外、ヨーロッパとか、そういう所だとすごく精緻な実験装置を持っていて、そこでモデルの妥当性を検証した後に、そのモデルは妥当性を検証されたと言って、ほかのプロセスに行ったりする。ですので、やはりこの医療分野も、途中のプロセスは必要、ここはこの計測装置でやると測定精度がいいという、Validation を取るようなものが途中でポッポッと必要な気はします。

< 専門部会の今後の進め方等について >

- 佐久間副部長 だいぶ予定の時間を過ぎてしまっていますが、実は資料6に、先生方にあらかじめいただいたもの、今日議論してきた中で、山田先生の話の中にもあったと思いますが、先生方からこういうことの検討が必要だと、いただいたものを具体的に言う前に、少し抽象化して書いたものがあります。例えば支配方程式の話で、いわゆる今の物理のところまで止まるのですか、それを更に超えたところまで行くのですかというのが、支配方程式の話でしょう。おそらく、これは太田先生からいただいたので、物理と言えども適用範囲があるよねという話をされていたのだと思います。あと学会連携の話は、データをどうするかといったようなことと絡んでいると思います。それから、想定する使用方法が、「Context of Use」、こちらで英語で言いますと「Intended use」という形になると思います。あとトレーニングといったことです。時間がないので、先生方から事前に出していただいた問いの中で、これだけは言っておきたいということをお願いしたいのかなと思います。今、いくつか言っていたと思いますが、どうぞ。

- 中村委員 使用者トレーニングについて出しました名古屋工業大学の中村と申します。今日の山田先生の話の V&V とかは、基本的にはシミュレーションの分野の V&V の考え方がいろいろ書かれていたのですが、この専門部会というのはシミュレーションに基づく医療機器の専門部会なのです。ですから、医療機器としての V&V をどうするかということが本当は議論の対象になるべきだと。

先ほどの話にもありましたが、FFR<sub>CT</sub> はどうなのだというときには、高木先生はアゲンストかもしれませんが、ある意味で物理現象が必ずしも

模倣されていなくても、本当はこれは妥当であると言いますか、使えるよという話があると。

あと医療機器ということに限定してお話をしますと、結局使う人は誰なのかと。私たちは基本的に今までシミュレーションをプロとしてやってきていますので、それなりにパラメタ設定とかもある程度の範囲の中から得られますが、必ずしも使う人がそうだとは限らないということです。特に私たちが血液の流れのシミュレーションをやりますと、人の介在性を外せない部分というのがあるのです。血管形状を抽出するなどというときに、この血管1本無視していいか、どこまで長く取るかというのはなかなか難しく、やはりそういうところも、機器として完成する、あるいはOKとするには、外せない観点ではないかと思っております。

○鎮西部会長

中村先生がご指摘になったヒューマンファクターという意味で言いますと、例えばCTの画像から血管の内径を選んでくるところも、明るさをちょこちょこ変えるといくらでも形が変わるのです。大体ドクターは、こんなものだろうというところで明るさを合わせて、その明るさをスレシールドにして取ってくるのです。だから、そこをいじればいくらでも、血管径をおそらく5割ぐらい変えて拾うことは簡単にできるのです。という意味でも、ヒューマンファクターは出口の解釈だけではなくて、実は入口にも入ってくるということだと思えます。ですから、我々がこれから作るレポートの中で、では、計算や論理だけで全部いくのかと言いますとおそらくいかないので、是非、そういったところも入れていただければと思います。

あともう1つ言いますと、実は評価指標の中で積層造形の話ですが、積層造形のインプットとしての画像をどうやって評価するかという評価指標が出ていますので、それも後で資料として追加しようと思えます。

○庄島委員

ヒューマンファクターに関連して、生涯教育というキーワードを挙げさせていただいたのですが、いままでのお話を聞いていたところでは、ヒューマンファクターというのはuncertaintyに分類されるべきものなのではないでしょうか。また、中村先生がご指摘されたとおり、工学的な意味におけるValidationと、医学的な、医療の観点からのValidationはかなり異なるような気がします。医学・医療におけるシミュレーションのモデル化では、工学的なモデル化よりも何段階か階層の多い重箱のようになっていて、Validationに関しても、異なるレベルで、それぞれのValidationが存在するのではないかと思っております。このレベルのValidationは通過しているから、診断までは信頼性を持って使える、しかしより重要な臨床的判断で使用するためには、ここまでのValidation

が必要、みたいな、Validation のレベル分けみたいなものを是非組んでいただけたらと思います。

○山田委員 おそらく ASME の中では、今おっしゃるのは、Validation とわずに Credibility assessment という言い方になっていて、Validation は本当に一部であるという考え方になっているのだと思います。

先ほど佐久間先生がおっしゃった Intended use ですが、医学用語の Intended use があるので、V&V40 の中では Context of Use というので、使い分けていると。シミュレーションの中の適用範囲というところで、もう少し限定された用語として分けたのだと、彼らは言っていました。だから、実は V&V10 には Intended use というのが書いてあって、それはそのまま使うと混乱するからやめたと言っていました。

○鎮西部会長 ありがとうございます。もうお時間ということもありますので、この辺りで。次回の進め方についてですが、今日は実は資料 6 についてはほとんど議論はできなかったのですが、いかがでしょうか、これはもう一度やりませんか。1 月 14 日にありますので、そのときにもう一度、資料 6 について議論をさせていただければと思います。第 2 回目については、講演をまた何人かの先生方をお願いしたいということで、外部の有識者として、京都府立医科大学の板谷慶一先生にご講演をいただくということで、今、交渉を進めているところです。あとは、菅野先生にも是非、手術計画への応用ということでご講演をいただきたいと思います。可能でしょうか。

○菅野委員 了解しました。

○鎮西部会長 ありがとうございます。

○佐久間副部会長 今日は、鎮西先生がいらっしゃる前に随分議論が出たので、最初に鎮西先生とまとめさせていただいた検討すべき項目について、少しまた整理をしなければいけないかなと思います。また見ていただいて、少し追加すべき視点と言いますか、そういうことをまとめておいていただけるといいのかなと思います。次回は 1 月ですので、時間が 1 か月ぐらいあります。半年経つと忘れてしまいますが、ちょうど考えるにはいい期間だと思いますので、1 か月のうちに今の議論でどういうポイントがあるかということ先生方に考えていただければと思います。今日お話にあった ASME の考え方というのは、いろいろある種の限定的なところだということが見えてきたと。そうしますと、ここではもう少し、どこまでいくのかという議論をできるといいのかなと思いました。

○鎮西部会長 ありがとうございます。本日の議事については以上です。事務局から何かありますか。

<その他>

○事務局(下川) 次回の専門部会は1月14日(火)13時から15時の開催を予定しております。また詳細についてはご連絡します。

<閉会>

○鎮西部会長 本日の専門部会はここまでとさせていただきます。どうも皆さま、ありがとうございました。