



ICH E9(R1)の理解に役立つ因果推論
～時間依存性治療編～

日本製薬工業協会
医薬品評価委員会 データサイエンス部会
2021年度タスクフォース4 / 2022年度継続タスクフォース4
Estimandの実装
因果推論による時間依存性治療の推定 サブチーム

Ver 1.0
2022年9月

目次

1.	はじめに.....	5
1.1	背景と目的.....	5
1.2	時間依存性治療に対する因果推論の適用にあたって.....	6
1.3	本稿の構成.....	8
2.	時間依存性治療（Time-Varying Treatment）に対する因果推論の基本的事項.....	9
2.1	潜在アウトカム及びそれを用いた治療効果の定義.....	9
2.2	治療レジメン，治療効果の識別条件，時間依存性交絡.....	9
2.2.1	静的治療レジメン及びその治療レジメンにおける治療効果の識別条件.....	9
2.2.2	動的治療レジメン及びその治療レジメンにおける治療効果の識別条件.....	11
2.2.3	時間依存性交絡（Time-Varying Confounding）.....	13
3.	時間依存性治療効果の推定方法.....	14
3.1	仮想事例.....	14
3.2	静的治療レジメン.....	15
3.2.1	G-formula.....	15
3.2.2	IPTW.....	18
3.2.3	G-estimation.....	21
3.3	動的治療レジメン.....	25
3.3.1	G-formula.....	25
3.3.2	IPTW.....	26
3.3.3	G-estimation.....	27
4.	G-methods の比較.....	28
5.	G-methods SAS マクロ群の紹介.....	30
5.1	SAS マクロ群の概要.....	30
5.2	GFORMULA マクロ.....	30
5.2.1	マクロ概要.....	31
5.2.2	入力データ.....	31
5.2.3	アルゴリズム概要.....	31
5.2.4	プログラム概要.....	33
5.2.4.1	治療レジメン定義（マクロ変数 <code>intervX</code> による定義）.....	33
5.2.4.2	基本設定（マクロ GFORMULA 前半）.....	33
5.2.4.3	時間非依存性共変量指定（マクロ GFORMULA 内の <code>fixedcov</code> パラメータ）.....	34
5.2.4.4	時間依存性共変量指定（マクロ GFORMULA 内）.....	34
5.2.4.5	オプション設定（マクロ GFORMULA 後半）.....	35
6.	適用事例.....	36
6.1	事例 1：parametric g-formula による時間依存性静的治療レジメンの治療効果推定	

(Jain et al. 2012)	36
6.1.1 研究概要	36
6.1.2 SAS プログラム概要	38
6.1.2.1 介入定義 (マクロ変数 <code>intervX</code> による定義)	38
6.1.2.2 基本設定 (マクロ <code>GFORMULA</code> 前半)	38
6.1.2.3 時間非依存性共変量指定 (マクロ <code>GFORMULA</code> 内の <code>fixedcov</code> パラメータ)	39
6.1.2.4 時間依存性共変量指定 (マクロ <code>GFORMULA</code> 内)	39
6.1.2.5 オプション設定 (マクロ <code>GFORMULA</code> 後半)	40
6.2 事例 2 : parametric g-formula による時間依存性動的治療レジメンの治療効果推定 (Zhang et al. 2018)	40
6.2.1 研究概要	40
6.2.2 SAS プログラム概要	43
6.2.2.1 介入定義 (マクロ変数 <code>intervX</code> による定義)	43
6.2.2.2 基本設定 (マクロ <code>GFORMULA</code> 前半)	45
6.2.2.3 時間非依存性共変量指定 (マクロ <code>GFORMULA</code> 内の <code>fixedcov</code> パラメータ)	45
6.2.2.4 時間依存性共変量指定 (マクロ <code>GFORMULA</code> 内)	45
6.2.2.5 オプション設定 (マクロ <code>GFORMULA</code> 後半)	46
7. 付録.....	48
7.1 1.2 節の設定における数値例.....	48
8. 参考文献.....	49
執筆者・タスクフォースメンバー.....	51

図の目次

図 1-1 本節事例における DAG.....	7
図 2-1 Robins and Hernán (2008) Figure 23.2 (a)	10
図 2-2 Robins and Hernán (2008) Figure 23.2 (b).....	11
図 2-3 Robins and Hernán (2008) Figure 23.2 (c)	11
図 3-1 仮定の臨床試験における DAG (Robins and Hernán (2008) Figure 23.3)	15
図 3-2 仮定の臨床試験における DAG (点線なし)	17
図 6-1 体重の観察データ (ドット) と生成データ (95%信頼区間ヒゲ) の比較 (原著 Online resource Fig. 2 c)	37
図 6-2 累積死亡率の観察データ (実線) と生成データ (破線) の比較 (原著 Appendix eFigure 1の引用)	41

表の目次

表 1-1	データサイエンス部会の主な estimand に関連した報告書.....	5
表 1-2	潜在アウトカムの期待値の真値と推定値.....	7
表 3-1	仮想の臨床試験データ (Robins and Hernán (2008) Table 23.1)	14
表 3-2	Stabilized 疑似集団 (Robins and Hernán (2008) Table 23.3)	19
表 3-3	交絡因子 L(1)で纏めた stabilized 疑似集団 (Robins and Hernán (2008) Table 23.4) ..	20
表 3-4	観測データと対応する構造ネストモデルで表現された潜在アウトカム (Robins and Hernán (2008) Table 23.6)	24
表 3-5	non-stabilized 疑似集団.....	26
表 6-1	各喫煙状態下での20年後の体重 (原著 Table 2の改変引用)	37
表 6-2	時間依存性共変量の予測と説明変数としての利用方法の詳細(原著 eTable 2B の引用)	41
表 6-3	各治療レジメンでの死亡・心筋梗塞のリスク/リスク比/リスク差 (原著 table 3の引用)	42

1. はじめに

1.1 背景と目的

2022年7月現在 Step 4である ICH E9(R1) (ICH 2019) において、estimand という概念が定義・導入され、その概念は臨床研究の各分野で広まりつつある。日本製薬工業協会医薬品評価委員会データサイエンス部会ではこれまで、estimand に対する理解が深まることを期待した成果物として3つの報告書を公開している (表 1-1)。

表 1-1 データサイエンス部会の主な estimand に関連した報告書

公開年月	2017年5月	2019年6月	2022年7月
タイトル	臨床試験の estimand を理解するための因果推論	臨床試験における Estimand と感度分析に関連する文献調査	ICH E9(R1)の理解に役立つ因果推論
概要	因果推論の枠組みを用いて estimand の議論を整理し、いくつかの状況における臨床試験の estimand について解説している。因果推論の解析方法の詳細については扱っていない。	Estimand 及び感度分析に強く関連する事項について文献調査を通じた整理及び考察を与え、その内容を報告書としてまとめている。	Estimand を実装した臨床試験の計画と解析へのつながりを意識し、因果推論の基本的事項、解析方法及び臨床試験データへの因果推論の適用事例について説明している。

2022年7月に公開された“ICH E9(R1)の理解に役立つ因果推論”(以降、2020年度 DS 部会 KT1 報告書)で取り扱った因果推論の各推定方法は、時間に依存しない固定された治療 (time-fixed treatment) を考えていた。しかし、実際は時間依存性治療 (time-varying treatment) を含めた因果関係に関心がある場合も多く想定される。例えば、治療によるリスクを最小にしつつベネフィットを最大にするために最適な治療切替え又は終了のタイミングを探したいとき、具体的には、治療 A を2週間継続した場合や、治療 A を1週間継続しその後治療 B に切り替えた場合、ある臨床検査値が特定の閾値を下回った時点で治療 A を終了する場合といった、時間依存性のある治療レジメン (以降、単に治療レジメンと呼ぶ) に対する治療効果の対比を推定したい場面が想定できる。このような対比の検証には、臨床試験が実施可能であれば予め規定した治療レジメンにランダムに割り付けて比較する方法が第一選択肢になると考えられ、適切に臨床試験を遂行できれば、割り付けた治療レジメンの対比を直接推定できる。一方、割り付けられた治療レジメンの不遵守が起きた臨床試験や、試験デザイン上考慮できなかった探索的に評価したい治療レジメンがある場合、そして Real World Data (RWD) を利用した観察研究によって治療レジメンを比較したい場合等は、2020年度 DS 部会 KT1 報告書で扱った推定方法では治療レジメンの効果を推定できない。そこで本稿では、その代替手法の一つである時間依存性治療に対する因果推論を取り扱う。

ICH E9(R1)は臨床試験における estimand の概念を導入し、推定の対象 (Target of Estimation) を明確にすることを推奨している。この estimand の枠組みを導入することで期待されることの一つは、推定 (比較) したい治療レジメンを明確にすることにあると言えるだろう。つまり、時間依存性治療に対する因果推論の概念を理解しておくことは、時間依存性治療を含めた治療レジメンを定義する際、延いては関心のある estimand を設定する際にも役立つものと考えられる。

また、ICH E9(R1)で“While the main focus is on randomised clinical trials, the principles are also applicable for single arm trials and observational studies.”と述べられているように、ICH E9(R1)で導入された estimand の概念は臨床試験のみならず、観察研究にも適用できるものと言える。以上のことから、時間依存性治療に対する因果推論の概要理解は、ICH E9(R1)に対する理解をより深めるものとなり、臨床試験のみならず、臨床試験データの2次利用やRWDを利用した観察研究等の臨床研究における計画・解析につながることを期待できる。

なお、本稿は2020年度 DS 部会 KT1報告書の続編とし、2020年度 DS 部会 KT1報告書の内容は既に説明しているという前提で作成していることにご留意頂きたい。また、それが故に統計的観点から見ても一部に比較的高度な内容が含まれているが、時間依存性治療に対する因果推論に関心がある者に対して、基本的な推定方法及びその実装事例の理解に本稿が貢献できることを期待する。

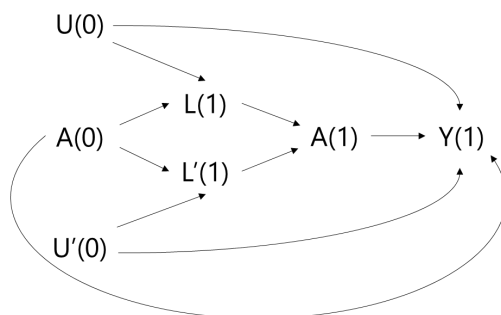
1.2 時間依存性治療に対する因果推論の適用にあたって

本節では簡単な事例から、時間依存性治療に対する因果推論は極めて統計的に専門的な内容でありながらも、その統計手法の適用にあたっては、通常の臨床研究と同様に、統計担当者だけでなく臨床担当者との協働が重要になることを概説する。

まず次のような設定を考える。この設定は Daniel et al. (2013) Section 3.4.1の Simulated Dataset 1に未測定共変量及び測定可能な共変量の一つずつ追加して改編したものである。ここでは2時点（時点0と時点1）での時間依存性治療を想定する。時点0の治療 $A(0)$ はランダム割付により決定され、時点1の治療 $A(1)$ の決定は時点0の治療後に測定された検査値 $L(1)$ と $L'(1)$ に影響を受ける状況である。そして、その検査値 $L(1)$ と $L'(1)$ は時点0の治療 $A(0)$ だけでなく、未測定の検査値 $U(0)$ と $U'(0)$ の影響も受けるとする。未測定の検査値 $U(0)$ と $U'(0)$ はアウトカム $Y(1)$ にも影響を与えるとする。このとき、検査値 $L(1)$ と $L'(1)$ 並びに検査値 $U(0)$ と $U'(0)$ は、アウトカム $Y(1)$ と治療 $A(1)$ 間の交絡因子となっている。この設定における変数間の因果関係を示した Directed Acyclic Graph (DAG) を図 1-1に示す。 $A(0)$ はランダムに決まり他のどの変数の影響も受けないことから、 $A(0)$ に向く矢印はない。各変数の設定を以下に整理する。

- $A(0)$: 時点0の治療（治療あり or 治療なし）[ランダム割付]
- $A(1)$: 時点1の治療（治療あり or 治療なし）
- $Y(1)$: アウトカム
- $L(1)$: 値が高いほど時点1の治療 $A(1)$ は治療なしになりやすい測定できている検査値
- $L'(1)$: 値が高いほど時点1の治療 $A(1)$ は治療ありになりやすい測定できている検査値
- $U(0)$: 値が高いほど検査値 $L(1)$ は低くなりアウトカム $Y(1)$ も低くなる未測定の検査値
- $U'(0)$: 値が高いほど検査値 $L'(1)$ は高くなりアウトカム $Y(1)$ も高くなる未測定の検査値

図 1-1 本節事例における DAG



このような設定において、2時点ともに治療を受けたとき $(A(0), A(1)) = (1, 1)$ と2時点ともに治療を受けなかったとき $(0, 0)$ の治療効果を比較したいとする。そこで一つの数値例を用いて、次の5つの推定方法による治療効果の推定結果を表 1-2に示す。本節の事例のデータ発生アルゴリズムの詳細は7.1節に示す。

- 方法1：治療 $A(0), A(1)$ を受けた集団における標本平均
- 方法2：2020年度DS部会KT1報告書2.4節で紹介した共変量 $L(1), L'(1)$ による標準化法
- 方法3：共変量 $L(1), L'(1)$ による 3.2.1 節で紹介するノンパラメトリック g-formula
- 方法4：共変量 $L(1)$ による 3.2.1 節で紹介するノンパラメトリック g-formula
- 方法5：共変量 $L'(1)$ による 3.2.1 節で紹介するノンパラメトリック g-formula

表 1-2 潜在アウトカムの期待値の真値と推定値

潜在アウトカムの期待値	真値	方法1	方法2	方法3	方法4	方法5
$E[Y^{(0,0)}]$	23.0	27.01	21.58	23.06	18.79	30.28
$E[Y^{(0,1)}]$	15.5	14.15	13.84	15.44	16.26	13.32
$E[Y^{(1,0)}]$	18.0	19.37	15.50	17.82	16.48	20.85
$E[Y^{(1,1)}]$	8.5	6.40	6.22	8.54	9.92	5.01

方法1：治療 $A(0), A(1)$ を受けた集団における標本平均 $E[Y | A(0), A(1)]$

方法2：共変量 $L(1), L'(1)$ による標準化法

$$\sum_{(l,l')} E[Y | A(0), A(1), L(1) = l, L'(1) = l'] \times \Pr [L(1) = l, L'(1) = l']$$

方法3：共変量 $L(1), L'(1)$ による3.2.1節で紹介したノンパラメトリック g-formula

方法4：共変量 $L(1)$ による3.2.1節で紹介したノンパラメトリック g-formula

方法5：共変量 $L'(1)$ による3.2.1節で紹介したノンパラメトリック g-formula

この5つの方法のうちバイアスのない推定値を得られたのは方法3のみであった。ランダムに割り付けられた治療レジメンを比較する場合は方法1や方法2でも推定可能である一方、本節の事例のように適切にランダム化できていないような探索的な関心のある治療レジメンの比較や、観察研究データを用いた治療レジメンの比較に方法1や方法2を用いるとバイアスが生じることが、方法1及び方法2の推定結果から分かる。また、3章で紹介する時間依存性治療に対する推定方法を用いたとしても、調整すべき共変量（本節の事例においては検査値 $L(1)$ と $L'(1)$ が該当）を適切に選択できなければバイアスのある推定を与えることが方法4及び方法5の推定結果から分かる。つまり、適切な統計手法を選択できなければ方法1や方法2のような結果となり、適切

な統計手法を選択できたとしても調整に必要な共変量を適切に同定できなければ方法4や方法5のような結果になる。なお、統計モデルを用いた解析を行う場合は、モデル誤特定があるとそれもバイアスのある推定を与える原因となる。統計担当者には本稿で紹介するような時間依存性治療に対する因果推論の基本的概念及び各推定方法の限界を十分に理解していることが要求され、臨床担当者には患者背景、検査値、治療選択、及びアウトカム等が互いにどのように関連しているかを理解していることが求められる。そして、その両者が適切にコミュニケーションを取ることで、統計担当者は状況に応じた適切な統計手法を提案でき、バイアスのない推定に繋がるであろう。このことから、通常の臨床研究と同様に、関心のある時間依存性治療レジメンの効果を推定するために適切にデザインされたランダム化試験を実施できない状況においては特に、臨床的・統計的両方の観点から検討する必要があると言える。

本稿では、2020年度 DS 部会 KT1報告書の続編として、時間依存性治療に対する因果推論の情報提供を目的とし、時間依存性治療に対する因果推論の基本的概念及び各推定方法を紹介する。更に、それらの推定方法の適用事例や参照可能な SAS コードを紹介する。

1.3 本稿の構成

本稿の構成は以下の通りである。2章では、時間依存性治療に対する因果推論で扱う、治療レジメン、時間依存性交絡等の用語を定義するとともに、識別条件と呼ばれる推定可能であるための必要条件を提示する。3章では、治療レジメンのタイプ別に仮想事例と共に各種推定方法を紹介する。4章では、3章で紹介した各種推定方法の比較を行う。2章～4章は、主に [Robins and Hernán \(2008\)](#), [Daniel et al. \(2013\)](#), 及び [Hernán and Robins \(2020\)](#)を参照している。5章及び6章では、解析時に参考になるであろう SAS コードを紹介し、3章で紹介した推定方法とその SAS コードを適用した事例も紹介する。

2. 時間依存性治療 (Time-Varying Treatment) に対する因果推論の基本的事項

2.1 潜在アウトカム及びそれを用いた治療効果の定義

本稿では特に断りがない限り以下の記法・記号を用い、時点ごとに異なる治療を受ける可能性があるような治療レジメンを時間依存性治療と呼ぶことにする。

- $t \in \{0, 1, \dots, K + 1\}$: 観察時点
- $A(t)$: 時点 $t \in \{0, 1, \dots, K\}$ における 2 値の治療変数 (1 : 治療あり, 0 : 治療なし)
- $\bar{A}(t) = \{A(0), A(1), \dots, A(t)\}$: 時点 t までの治療履歴ベクトル
- $\bar{A} = \bar{A}(K)$: 全治療変数ベクトル
- $L(t)$: 時点 $t \in \{0, 1, \dots, K\}$ における共変量変数
 - $L(t), A(t)$ の順で決まるものとする
- $\bar{L}(t) = \{L(0), L(1), \dots, L(t)\}$: 時点 t までの共変量履歴ベクトル
- $\bar{L} = \bar{L}(K)$: 全共変量変数ベクトル
- Y : 最終観察時点 $K + 1$ におけるアウトカム変数
- Y^g : 治療レジメン g が与えられた下での潜在アウトカム

治療レジメン g は静的と動的の二つに大きく分類される。静的治療レジメンとは、治療 $A(k)$ が治療履歴 $\bar{A}(k - 1)$ にのみ依存し、共変量履歴 $\bar{L}(k)$ には依存せずに決定される治療レジメンを指す。一方、動的治療レジメンは治療 $A(k)$ が治療履歴 $\bar{A}(k - 1)$ のみならず、共変量履歴 $\bar{L}(k)$ にも依存して決定される治療レジメンである。動的治療レジメンは更に決定論的動的治療レジメンと確率的動的治療レジメンに分類されるが、詳細は2.2節を参照のこと。

本稿では2つの治療レジメン g_1, g_2 の対比として $E[Y^{g_1}] - E[Y^{g_2}]$ を推定することに焦点を当て、各種推定方法を紹介する。治療レジメン g における各時点の治療変数 $A(k)$ は治療履歴 $\bar{A}(k - 1)$ や共変量履歴 $\bar{L}(k)$ で定義されるため、固定された治療を比較する場面よりも対比する治療レジメンの定義は多くなり、因果効果の定義も一つに限定されない。また、本稿では以下の条件の下で各種推定方法を紹介する。

- 観察打ち切り、欠測、測定誤差はない
- アウトカム変数は観察最終時点 $K + 1$ で測定された単変量連続変数である
- 未測定交絡因子は存在しない

2.2 治療レジメン, 治療効果の識別条件, 時間依存性交絡

2.2.1 静的治療レジメン及びその治療レジメンにおける治療効果の識別条件

共変量履歴に依存せず、治療履歴にのみ依存して治療レジメンが決定するものを静的治療レジメンと呼ぶ。静的治療レジメンは $\bar{a} = \{a(0), a(1), \dots, a(K)\}$ で表す。ここで、

- $a(t) = 1$ (治療あり), 0 (治療なし)
- $\bar{a}(t)$: 治療レジメン \bar{a} の下での時点 t までの治療履歴 (i.e., $\bar{a}(K) = \bar{a}$)
- \bar{a} は 2^K 通りあり、各々に対応する潜在アウトカム $Y^{\bar{a}}$ がある

とする。治療レジメン \bar{a} の例として、

- $\bar{a} = \{1, 1, \dots, 1\}$: 継続的に治療
- $\bar{a} = \{0, 0, \dots, 0\}$: 継続的に治療なし
- $\bar{a} = \{1, 1, 0, 0, \dots, 0\}$: 最初の2時点のみ治療
- $\bar{a} = \{1, 0, 1, 0, \dots\}$: 隔時点で治療

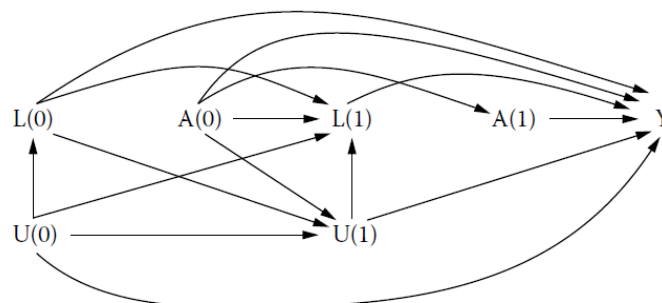
等が考えられる。静的治療レジメンにおける識別条件は以下である。

- 一致性 (Consistency)
 - ある被験者に対して $\bar{A} = \bar{a}$ のとき、その被験者に対して $Y^{\bar{a}} = Y$
- 条件付き交換可能性 (Conditional exchangeability)
 - $Y^{\bar{a}} \perp\!\!\!\perp A(t) \mid \bar{A}(t-1) = \bar{a}(t-1), \bar{L}(t) = \bar{l}(t), \forall \bar{a}, \bar{l}(t)$
- 正值性 (Positivity)
 - 確率 $f_{\bar{A}(t-1), \bar{L}(t)}\{\bar{a}(t-1), \bar{l}(t)\} \neq 0$ のとき、 $f_{A(t) \mid \bar{A}(t-1), \bar{L}(t)}\{a(t) \mid \bar{a}(t-1), \bar{l}(t)\} > 0, \forall a(t)$

完全なコンプライアンス下にある理想的な逐次ランダム化実験においては、一般にこの3つの識別条件は成立する。ここで、逐次ランダム化実験とは各時点でランダム割付が行われるランダム化実験であり、デザインによっては、各時点 t での治療確率が治療履歴 $\bar{A}(t-1)$ 及び時点 t までの共変量履歴 $\bar{L}(t)$ に依存し得るものである。ここで、時間依存性を含めた3つの DAG を考える。なお、DAG はあくまで変数間の因果関係を表現したものであり、推定したい関心のある治療レジメンを表現しているものではないことに留意頂きたい。

まず、[図 2-1](#)の DAG を考える。時点 t の治療 $A(t)$ は、各時点での治療確率が治療履歴 $\bar{A}(t-1)$ にのみ依存し、時点 t までの共変量履歴 $\bar{L}(t)$ には依存していない。この DAG は “no confounding by measured or unmeasured variables (測定変数や未測定変数による交絡がない)” ことを表しており、各時点 t における治療確率がせいぜい被験者の治療履歴にしか依存しない逐次ランダム化実験はこの DAG で表現できる。[図 2-1](#)の DAG は、 $Y^{\bar{a}} \perp\!\!\!\perp A(t) \mid \bar{A}(t-1) = \bar{a}(t-1), \forall \bar{a}, t$ or $Y^{\bar{a}} \perp\!\!\!\perp \bar{A}, \forall \bar{a}$ が成り立つ。これが成立するときは、関連と因果が一致すなわち、 $E(Y^{\bar{a}}) = E(Y \mid \bar{A} = \bar{a})$ であり、平均因果効果の推定に \bar{L} を用いることは必須ではない。

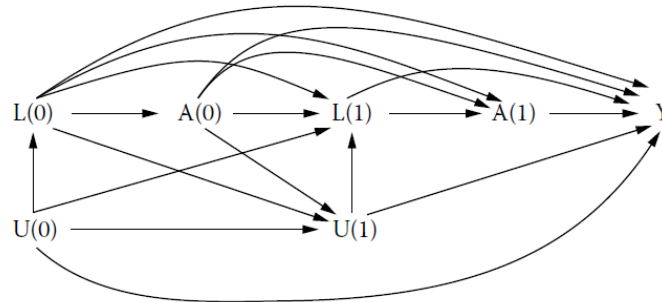
図 2-1 Robins and Hernán (2008) Figure 23.2 (a)



次に[図 2-2](#)を考える。各時点 t での治療確率は、治療履歴 $\bar{A}(t-1)$ 及び時点 t までの共変量履歴

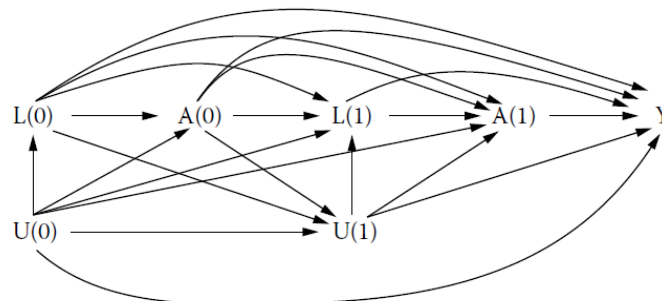
$\bar{L}(t)$ に依存し、未測定の共変量履歴 $\bar{U}(t)$ には依存していない。測定された共変量による交絡はあるが、未測定の共変量による交絡はない設定である。そのため、条件付き交換可能性は成立している。しかし、 \bar{L} による時間依存性交絡があるため、関連と因果は一致しない。そのため、 \bar{L} を用いて3章で紹介する g-methods により $E(Y^{\bar{a}})$ は一致推定可能である。

図 2-2 Robins and Hernán (2008) Figure 23.2 (b)



最後に図 2-3を考える。治療確率がアウトカム Y の原因となる未測定の共変量 U に依存している。すなわち、未測定の共変量 U による交絡が存在することになる。そのため、本稿で紹介する推定方法を用いても因果効果を一致推定することができない。

図 2-3 Robins and Hernán (2008) Figure 23.2 (c)



2.2.2 動的治療レジメン及びその治療レジメンにおける治療効果の識別条件

治療履歴に加えて共変量履歴にも依存して治療レジメンが決定するものを動的治療レジメンと呼ぶ。動的治療レジメンは関数 $\{g_k\{\bar{a}(k-1), \bar{l}(k)\}; k = 0, \dots, K\}$ で表す。動的治療レジメンには、決定論的動的治療レジメンと確率的動的治療レジメンがある。決定論的動的治療レジメンは、時点 t における治療 $a(t)$ が、共変量履歴 $\bar{l}(t)$ と治療履歴 $\bar{a}(t-1)$ に応じてその組み合わせから次の治療が一意に定まる治療レジメンである。確率的動的治療レジメンは時点 t における治療 $a(t)$ が、共変量履歴 $\bar{l}(t)$ 及び治療履歴 $\bar{a}(t-1)$ に依存して確率的に決定する治療レジメンである。すなわち、共変量履歴と治療履歴の組み合わせによって次の時点の治療有無の確率が変化する治療レジメンである。

ここで、 g は治療レジメンを表し、 Y^g は治療レジメン g に従った場合に観察されるであろう潜

在アウトカムを表すとする。もしアウトカムが高い値をとるときに有用であると考えられるのであれば、最適な治療レジメン g_{opt} は潜在アウトカムの期待値 $E(Y^g)$ を最大にする治療レジメンとなる。動的治療レジメンにおける識別条件は次である。

- 一致性 (Consistency)
 - 任意の治療レジメン g において、ある症例が各時点 k において $A(k) = g_k\{\bar{A}(k-1), \bar{L}(k)\}$ を持つとき、 $Y^g = Y$ かつ、 $\bar{L}^g(K) = \bar{L}(K)$ となる。ここで、 $\bar{L}^g(k)$ は治療レジメン g の下での時点 k までの潜在共変量履歴である。
- 条件付き交換可能性 (Conditional exchangeability)
 - 任意の時点 t 、共変量履歴 $\bar{l}(t)$ 、治療レジメン g において、以下が成り立つ。

$$Y^g \perp\!\!\!\perp A(t) | \bar{L}(t) = \bar{l}(t), A(k) = g_k\{\bar{A}(k-1), \bar{L}(k)\} \quad \text{for } k = 0, \dots, t-1$$

- 正值性 (Positivity ; 静的治療レジメンにおける正值性と同一)
 - 確率 $f_{\bar{A}(t-1), \bar{L}(t)}\{\bar{a}(t-1), \bar{l}(t)\} \neq 0$ のとき、 $f_{A(t) | \bar{A}(t-1), \bar{L}(t)}\{a(t) | \bar{a}(t-1), \bar{l}(t)\} > 0, \quad \forall a(t)$

識別条件の一致性及び条件付き交換可能性は、例えば逐次ランダム化実験のように、DAGにおいて任意の治療変数 $A(m)$ に向く矢印の元にある変数がすべて観察できている場合に満足する。これは以下の2つの事実から導かれる。

第1に、そのような DAG においては、次の条件の両方を満たす。

- 1) 完全な一致性 (Full consistency)
 - $\bar{a}^* = \bar{a}$ のとき $Y^{\bar{a}} = Y^{\bar{a}^*}$ 、 $\bar{A} = \bar{a}$ のとき $Y = Y^{\bar{a}}$ 、 $\bar{a}^*(m-1) = \bar{a}(m-1)$ のとき $\bar{L}^{\bar{a}^*}(m) = \bar{L}^{\bar{a}}(m)$ 、 $\bar{A}(m-1) = \bar{a}(m-1)$ のとき $\bar{L}^{\bar{a}}(m) = \bar{L}(m)$ である。ここで、 $\bar{L}^{\bar{a}}(m)$ は治療レジメン \bar{a} の下で時点 m までの潜在共変量履歴を表す。
- 2) 完全な条件付き交換可能性 (Full conditional exchangeability)
 - $(Y^{\bar{A}}, \bar{L}^{\bar{A}}) \perp\!\!\!\perp A(t) | \bar{A}(t-1), \bar{L}(t)$ である。ここで、 $\bar{\mathcal{A}}$ は全ての 2^K 通りの治療レジメン \bar{a} の集合であり、 $Y^{\bar{A}}$ は全ての 2^K 通りの潜在アウトカム $Y^{\bar{a}}$ の集合であり、 $\bar{L}^{\bar{A}}$ は全ての 2^K 通りの試験終了までの潜在共変量履歴 $\bar{L}^{\bar{a}}$ の集合である。

第2に、完全な一致性と完全な条件付き交換可能性の条件は静的治療レジメンのみで書かれているが、いずれも動的治療レジメンの識別条件を満たすための十分条件となっている (Robins 1986)。

ここで、治療履歴と共変量履歴に依存して治療が決まる治療レジメン $g_k\{\bar{a}(k-1), \bar{l}(k)\}$ は、共変量履歴にのみ依存するものとした治療レジメン $g_k^{\bar{A}}\{\bar{l}(k)\}$ と次のように関連している。

- 完全な一致性が成り立つ下で、治療レジメン g に時点0から従った任意の被験者は、治療レジメン $g^{\bar{A}}$ に時点0から従った場合と同じ治療履歴、共変量履歴、及びアウトカムを持つことになる。つまり、 $Y^g = Y^{g^{\bar{A}}}$ かつ $\bar{L}^g(K) = \bar{L}^{g^{\bar{A}}}(K)$ となる。

完全な一致性は常に成り立つ自然な仮定であると考え、成り立たないと明言されない限りは動的治療レジメンを各時点 k における治療が共変量履歴のみに依存し、治療履歴に依存しないも

のとして用いる。

2.2.3 時間依存性交絡 (Time-Varying Confounding)

全ての被験者が事実とは関係なく治療レジメン \bar{a} に従ったときの潜在アウトカムの期待値 $E(Y^{\bar{a}})$ と、実際に治療レジメン \bar{a} に従った被験者における観測アウトカム Y の期待値 $E(Y | \bar{A} = \bar{a})$ が異なる時に交絡があるという。ここで、例えばもし図 2-2において $A(1)$ への矢印が $A(0)$ 及びベースライン共変量 $L(0)$ からのみであれば、 $A(1)$ は時間依存性共変量 $L(1)$ には依存しない、すなわち、 $E\{Y^{\bar{a}} | L(0)\} = E\{Y | \bar{A} = \bar{a}, L(0)\}$ であり、かつ $E\{Y^{\bar{a}}\} \neq E\{Y | \bar{A} = \bar{a}\}$ のとき、交絡 (time-fixed confounding) は存在するものの、時間依存性交絡 (time-varying confounding) はないという。一方で、 $E\{Y^{\bar{a}} | L(0)\} \neq E\{Y | \bar{A} = \bar{a}, L(0)\}$ のとき時間依存性交絡があるという。

ここでは、静的治療レジメンの表記にて説明したが、動的治療レジメンでも同様である。

3. 時間依存性治療効果の推定方法

本章では、時間依存性治療の推定方法として、g-formula, 周辺構造モデルを用いた IPTW, 及び構造ネストモデルを用いた g-estimation を、仮想事例の下での適用例とともに紹介する. この3つの推定方法をまとめて g-methods と呼ぶこととする.

3.1 仮想事例

3章を通して、表 3-1の仮想の逐次ランダム化実験データを用いることにする. この臨床試験は、32,000例の HIV 感染者を対象に観察終了時に測定したグローバルヘルススコア Y に対する抗レトロウイルス療法の効果を確認することを目的にしたものである. グローバルヘルススコアは、CD4細胞数、血清 HIV RNA, 及び特定の臨床検査値（薬物毒性の可能性を示す特定の生化学的検査値）の関数となっており、このスコアの値が高いほど健康状態が良好であることを意味する. 共変量 $L(1)$ は、時点 $t = 1$ の治療 $A(1)$ が決まる前に測定した CD4細胞数が200 cells/ μg より大きい場合に1を、それ以外で0を取る変数とする. 治療変数 $A(1)$ と $A(0)$ 及び共変量変数 $L(1)$ はいずれも2値変数であるため取り得る組み合わせは8通りであり、各組み合わせにおける被験者数 N とグローバルヘルススコアの平均値 $E\{Y | A(0), L(1), A(1)\}$ を表 3-1に示した. 例えば、表 3-1の1行目の $E\{Y | A(0), L(1), A(1)\} = 200$ は、 $E\{Y | A(0) = 0, L(1) = 1, A(1) = 0\} = 200$ を意味する. ここでは、識別条件の一つである一致性を仮定している. 表 3-1を見て分かるように全8通りの組み合わせで $N > 0$ となっていることから、この仮想データにおいては識別条件の一つである正值性を満たしていると言える. また、治療変数はランダムに決定するものとするが、時点 $t = 0$ の治療 $A(0)$ は割付比1:1である一方、時点 $t = 1$ の治療 $A(1)$ の割付比はその時点までの共変量履歴に依存して決まるものと仮定する. つまり、時点 $t = 1$ の治療 $A(1)$ は時点 $t = 0$ の治療 $A(0)$ とは異なる割付比となる.

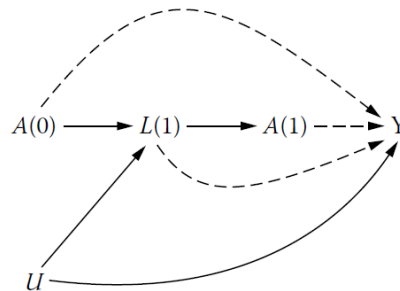
表 3-1 仮想の臨床試験データ (Robins and Hernán (2008) Table 23.1)

Row	$A(0)$	$L(1)$	$A(1)$	N	$E\{Y A(0), L(1), A(1)\}$
1	0	1	0	2000	200
2	0	1	1	6000	220
3	0	0	0	6000	50
4	0	0	1	2000	70
5	1	1	0	3000	130
6	1	1	1	9000	110
7	1	0	0	3000	230
8	1	0	1	1000	250

この臨床試験に対応する DAG を図 3-1に示す. 図 3-1の U はベースライン（時点 $t = 0$ ）の免疫機能等を意味する未測定の変数とする. 図 3-1における点線の矢印は、これらの因果関係が存在するかが不確実であるという意図を強調しているものである. これらの点線の矢印が存在するのかが3章で紹介する各種推定方法を用いて判断することを目標とする. また、この臨床試験は逐次ランダム化試験であることを想定しているため U から各治療変数への矢印がなく、これはもう一つの識別条件である条件付き交換可能性を満たすものと言える. すなわち、治療レジ

メンのタイプに依らず, すべての治療レジメン g に対して $Y^g \perp\!\!\!\perp A(0), Y^g \perp\!\!\!\perp A(1) \mid A(0) = a(0), L(1) = l(1)$ が成り立つ. そして, U から $L(1)$ 及び Y への実線の矢印は事前知識としての免疫機能と CD4細胞数との関係から正当化できるものとする. 最後に, $A(0)$ から $L(1)$ への実線の矢印は抗レトロウイルス療法が CD4細胞数に及ぼす影響に関する事前知識によって正当化でき, $L(1)$ から $A(1)$ には実線の矢印が存在し, $A(0)$ から $A(1)$ への矢印がないことについては, 仮想の臨床試験で想定している逐次ランダム化試験の設定から正当化できるものである.

図 3-1 仮想の臨床試験における DAG (Robins and Hernán (2008) Figure 23.3)



ここでは簡単のために, 仮想的な逐次ランダム化試験を仮想事例として用いるが, 識別条件成立下では, 臨床試験に限定せず, 6章の適用事例のように本稿で紹介する推定方法を観察研究においても適用できる.

3.2 静的治療レジメン

3.2.1 G-formula

本節では, 治療及び交絡因子に時間依存性がある場合の推定方法として, 静的治療レジメンにおける g-formula について説明する.

G-formula とは, 2020年度 DS 部会 KT1 報告書2.4節で紹介した治療及び交絡因子に時間依存性がない場合の治療効果の推定方法である標準化法を時間依存性がある場合に拡張したものであり, 静的治療レジメン \bar{a} の潜在アウトカムの期待値は

$$E(Y^{\bar{a}}) = \sum_T \left\{ E(Y \mid \bar{A}(K) = \bar{a}(K), \bar{L}(K) = \bar{l}(K)) \times \prod_{k=0}^K Pr(L(k) = l(k) \mid \bar{A}(k-1) = \bar{a}(k-1), \bar{L}(k-1) = \bar{l}(k-1)) \right\}$$

で表される. 和は全共変量変数ベクトルの取り得る値に関してとられる.

上記の g-formula による推定量の治療効果に対する不偏性を示すため, ここでは簡単のため3.1節の仮想事例のような2時点の治療を考えることにする (治療変数は $A(0), A(1)$ で共変量が $L(1)$).

$$\begin{aligned} E(Y^{\bar{a}=(a(0),a(1))}) &= E(Y^{\bar{a}=(a(0),a(1))} \mid A(0) = a(0)) \\ &= \sum_{l(1)} E(Y^{\bar{a}=(a(0),a(1))} \mid A(0) = a(0), L(1) = l(1)) Pr(L(1) = l(1) \mid A(0) = a(0)) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \sum_{l(1)} E(Y^{\bar{a}=(a(0),a(1))} | A(0) = a(0), L(1) = l(1), A(1) = a(1)) Pr(L(1) = l(1) | A(0) = a(0)) \\
&= \sum_{l(1)} E(Y | A(0) = a(0), L(1) = l(1), A(1) = a(1)) Pr(L(1) = l(1) | A(0) = a(0))
\end{aligned}$$

1つ目、3つ目の等号は条件付き交換可能性の仮定により成立する。2つ目の等号は条件付き期待値の性質 ($E(Y|x) = E[E(Y|x,Z)|x]$) により成立する。4つ目の等号は一致性の仮定により成立する。以上より不偏推定量となっていることが確認できる。

なお、g-formula による治療効果の推定値を得るには、 $E(Y|\bar{A}(K) = \bar{a}(K), \bar{L}(K) = \bar{l}(K))$ の部分と $Pr(L(k) = l(k) | \bar{A}(k-1) = \bar{a}(k-1), \bar{L}(k-1) = \bar{l}(k-1))$ の部分から推定する必要がある。もし $\bar{A}(K)$ や $\bar{L}(K)$ が2値変数や離散変数で構成される場合は、各組み合わせに対してノンパラメトリックに推定することができるが、それが難しい場合にはそれぞれに対してパラメトリックにモデルを仮定することで推定を行う。その場合、治療効果の不偏推定にはモデルが正しく特定されている必要がある。 $L(k)$ が連続変数の場合は、和の記号を積分に置き換え、

$$E(Y^{\bar{a}}) = \int_{\bar{l}} E(Y | \bar{A}(K) = \bar{a}(K), \bar{L}(K) = \bar{l}(K)) \prod_{k=0}^K f(l(k) | \bar{a}(k-1), \bar{l}(k-1)) d\bar{l}$$

のように表される。ここで $f(l(k) | \bar{a}(k-1), \bar{l}(k-1))$ とは、 $\bar{A}(k-1)$ と $\bar{L}(k-1)$ を条件づけた $L(k)$ の条件付き確率密度関数である。

また、時点 k における共変量の個数は1つのみとは限らず、複数の共変量の存在も考えられる。その場合でも g-formula を用いた治療効果の推定は以下のように可能である。仮に時点 k の共変量が q_k 個あるとし、順番に $L(k) = (L^1(k), L^2(k), \dots, L^{q_k}(k))$ とする。このとき、

$$f(l(k) | \bar{a}(k-1), \bar{l}(k-1)) = \prod_{s=1}^{q_k} f(l^s(k) | \bar{a}(k-1), \bar{l}(k-1), l^1(k), \dots, l^{s-1}(k))$$

とすればよい。右辺は $f(x)f(y|x)f(z|x,y)$ のような式になっている。なお、パラメトリックモデルを用いた際に誤ったモデルを用いた場合、各密度の指定順序が推定値に影響を及ぼすため、各密度の指定順序は感度分析の対象となる (5章参照)。

G-formula は直感的に理解しやすい推定方法であるが、治療又は交絡因子に時間依存性がある場合のパラメトリックモデルを用いた g-formula には g-null paradox という問題が存在することに注意しなければならない。これは、g-formula による推定量に基づく仮説検定において、たとえ条件付き交換可能性等の識別条件が成立していたとしても、ある状況下で因果帰無仮説が正しくても棄却されてしまうといった検定の不能性の問題である (McGrath et al. 2022, Robins and Wasserman 1997)。

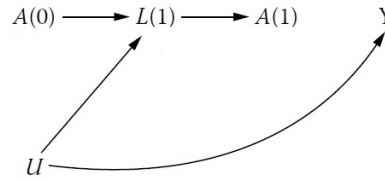
仮想事例を基に g-null paradox について確認する。

以下の3条件が成立しているとする：

- 1) パラメトリックモデルを用いた g-formula により治療効果を推定する
- 2) $L(1)$ が時間依存性交絡因子で、かつ過去時点の治療に影響を受けている
- 3) 因果帰無仮説が真である (任意の個体の任意の時点で治療効果がない)

上記の条件が成立するよう、仮想事例の DAG の点線を取り除いた [図 3-2](#) の DAG を考える。

図 3-2 仮想の臨床試験における DAG (点線なし)



[Robins and Hernán (2008) Figure 23.3を改編]

この DAG から以下のことが分かる：

- 1) $E(Y^{\bar{a}=(a(0),a(1))})$ は $a(0)$ にも $a(1)$ にも依存しない
- 2) $E(Y|A(0) = a(0), L(1) = l(1), A(1) = a(1))$ は $l(1)$ に依存している
- 3) $\Pr(L(1) = l(1)|A(0) = a(0))$ は $a(0)$ に依存している

g-formula に基づく治療効果の推定式は、

$$\hat{E}(Y^{\bar{a}=(a(0),a(1))}) = \sum_{l(1)=0}^1 \hat{E}(Y|A(0) = a(0), L(1) = l(1), A(1) = a(1)) \widehat{\Pr}(L(1) = l(1)|A(0) = a(0))$$

で表され、右辺のそれぞれを以下のように標準的なモデリングをした (Robins and Wasserman 1997)：

$$\hat{E}(Y|A(0) = a(0), L(1) = l(1), A(1) = a(1)) = \theta_0 + \theta_1 a(0) + \theta_2 a(1) + \theta_3 l(1)$$

$$\widehat{\Pr}(L(1) = 1|A(0) = a(0)) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 a(0))}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 a(0))}$$

これらを代入すると、

$$\hat{E}(Y^{\bar{a}=(a(0),a(1))}) = \theta_0 + \theta_1 a(0) + \theta_2 a(1) + \frac{\theta_3 \exp(\beta_0 + \beta_1 a(0))}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 a(0))}$$

が得られる。

$\theta_1 = \theta_2 = 0$ かつ、 $\theta_3 = 0$ あるいは $\beta_1 = 0$ のときに $E(Y^{\bar{a}=(a(0),a(1))})$ は $(a(0), a(1))$ に依存しないわけだが、 $\theta_3 = 0$ は $E(Y|A(0) = a(0), L(1) = l(1), A(1) = a(1))$ と $l(1)$ との従属性に矛盾が生じ、 $\beta_1 = 0$ は $\Pr(L(1) = l(1)|A(0) = a(0))$ と $a(0)$ との従属性に矛盾が生じてしまう。つまり標準的なパラメトリックモデルに基づいた g-formula による推定量では因果帰無仮説の状況を正しく捉えることができない。これを g-null paradox と呼ぶ。

最後に、[図 3-1](#)に戻り、仮想事例に対して、g-formula を用いて点線の矢線部分の因果関係を調べる。つまり以下で表される $A(1)$ で条件付けたときの $A(0)$ の直接効果を g-formula を用いて推定

する.

$$E(Y^{\bar{a}=\{1,0\}}) - E(Y^{\bar{a}=\{0,0\}})$$

$$E(Y^{\bar{a}=\{1,1\}}) - E(Y^{\bar{a}=\{0,1\}})$$

$L(1)$ は2値であることから g-formula の推定式は,

$$E(Y^{\bar{a}}) = E\{Y|A(0) = a(0), A(1) = a(1), L(1) = 0\} Pr(L(1) = 0|A(0) = a(0)) \\ + E\{Y|A(0) = a(0), A(1) = a(1), L(1) = 1\} Pr(L(1) = 1|A(0) = a(0))$$

で表され, それぞれ $\hat{E}(Y^{\bar{a}=\{0,0\}}) = 125$, $\hat{E}(Y^{\bar{a}=\{0,1\}}) = 145$, $\hat{E}(Y^{\bar{a}=\{1,0\}}) = 155$, $\hat{E}(Y^{\bar{a}=\{1,1\}}) = 145$ という推定値が得られる.

よって, $A(1) = 1$ としたときの直接効果はない ($\hat{E}(Y^{\bar{a}=\{1,1\}}) - \hat{E}(Y^{\bar{a}=\{0,1\}}) = 0$) が, $A(1) = 0$ としたときの直接効果は存在する ($\hat{E}(Y^{\bar{a}=\{1,0\}}) - \hat{E}(Y^{\bar{a}=\{0,0\}}) = 30$) ことになり, $A(0) \rightarrow Y$ と $L(1) \rightarrow Y$ の一方あるいは両方の矢線が存在すると結論づけられる.

より詳細な結論を導きたいところだが, 変数 U の存在により条件付き交換可能性の仮定が成立していないため限界である. つまり $L(1) \rightarrow Y$ の矢線部分の存在, 因果効果については $L(1) \leftarrow U \rightarrow Y$ のバックドアパスが閉じていない ($L(1)$ に対しては条件付き交換可能性が成立していない) ことから一致推定できないので判別できない. そのため, $A(0)$ の Y に対する効果として, $A(0) \rightarrow Y$ に直接もたらされる効果と $L(1)$ を介してもたらされる効果がそれぞれどのような内訳であるかまでは判別できない.

3.2.2 IPTW

本節では, 治療及び交絡因子に時間依存性がある場合の推定方法として, 静的治療レジメンにおける Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) について説明する. はじめにモデルを利用しないノンパラメトリックな方法を記載し, その後パラメトリックな方法を紹介する.

まず時間依存性治療の説明の前に, 2020年度 DS 部会 KT1 報告書2.3節で紹介した治療 A に時間依存性がない場合について簡単に示す. 交絡を調整するための方法の1つとして, 対象集団に対し重み付けをして膨らませた疑似集団を作成するが, その際の重みとして考えた non-stabilized weight と stabilized weight はそれぞれ

$$\text{non-stabilized weights : } W^A = \frac{1}{f(A|L)},$$

$$\text{stabilized weights : } SW^A = \frac{f(A)}{f(A|L)}$$

で表す事ができた. 時間依存性治療ではこれを拡張するために, ここでは2時点を考える. 時間依存性治療を $\bar{A} = (A(0), A(1))$, 時間依存性交絡因子を $\bar{L} = (L(0), L(1))$ とした場合, 重みはそれぞれ

$$\text{non-stabilized weights : } W^{\bar{A}} = \frac{1}{f(A(0)|L(0))} \times \frac{1}{f(A(1)|A(0), L(0), L(1))} = \prod_{t=0}^1 \frac{1}{f(A(t)|\bar{A}(t-1), \bar{L}(t))},$$

$$\text{stabilized weights : } SW^{\bar{A}} = \frac{f(A(0))}{f(A(0)|L(0))} \times \frac{f(A(1)|A(0))}{f(A(1)|A(0),L(0),A(1))} = \prod_{t=0}^1 \frac{f(A(t)|\bar{A}(t-1))}{f(A(t)|\bar{A}(t-1),L(t))}$$

と表すことができる。なお、 $A(-1) = 0$ とする。3.1節の仮想事例においては $L(0)$ がないため、重みはそれぞれ

$$\text{non-stabilized weights : } W^{\bar{A}} = \frac{1}{f(A(0))f(A(1)|A(0),L(1))}$$

$$\text{stabilized weights : } SW^{\bar{A}} = \frac{f(A(0))f(A(1)|A(0))}{f(A(0))f(A(1)|A(0),L(1))} = \frac{f(A(1)|A(0))}{f(A(1)|A(0),L(1))}$$

となる。表 3-2に上記重み stabilized weights を用いて作成された疑似集団を示した。

表 3-2 Stabilized 疑似集団 (Robins and Hernán (2008) Table 23.3)

A(0)	L(1)	A(1)	N	Exp.*	$f\{A(1) A(0)\}$	$f\{A(1) A(0),L(1)\}$	重み	疑似集団
0	1	0	2000	200	0.50	0.25	2	4000
0	1	1	6000	220	0.50	0.75	2/3	4000
0	0	0	6000	50	0.50	0.75	2/3	4000
0	0	1	2000	70	0.50	0.25	2	4000
1	1	0	3000	130	0.375	0.25	3/2	4500
1	1	1	9000	110	0.625	0.75	5/6	7500
1	0	0	3000	230	0.375	0.75	1/2	1500
1	0	1	1000	250	0.625	0.25	5/2	2500

*: Exp.は $E\{Y|A(0),L(1),A(1)\}$

例えば1行目では重み $SW^{\bar{A}} = 0.5/0.25 = 2$ であるため、対象集団の疑似集団では $4000 = 2000 \times 2$ となる。得られた疑似集団では $A(0)$ を条件付けた下で $A(1)$ が $L(1)$ と独立となる。この状況は例えば $Pr\{A(1) = 1|A(0) = 0, L(1) = 0\} = Pr\{A(1) = 1|A(0) = 0, L(1) = 1\}$ より確認する事ができる。得られた疑似集団では $L(1)$ による交絡が存在しないため、疑似集団における期待値は実際に得られた値の平均値

$$E_{ps}(Y^{\bar{a}=\{a(0),a(1)\}}) = E_{ps}\{Y|A(0) = a(0), A(1) = a(1)\}$$

から求める事ができる。例えば $A(1) = 0$ の時の $A(0)$ の Y に対する因果効果に興味がある場合、

$$\begin{aligned} & E_{ps}\{Y|A(0) = 1, A(1) = 0\} - E_{ps}\{Y|A(0) = 0, A(1) = 0\} \\ &= \frac{4500 \times 130 + 1500 \times 230}{6000} - \frac{4000 \times 200 + 4000 \times 50}{8000} = 155 - 125 = 30 \end{aligned}$$

で求める事ができ、これは上述した g-formula の結果と一致する事がわかる。

ここまでノンパラメトリックの例として、非常にシンプルであったことから、重みの推定及びアウトカム Y の平均値は共にモデルを用いずに推定する事ができた。以降はより一般的にモデルを用いたパラメトリックな方法を説明する。

3.1節の仮想事例では2時点の場合を考えたが、一般的に時点数が t の場合、興味のある潜在ア

アウトカムの期待値 $E(Y^{\bar{a}})$ は、治療 \bar{A} の取りえる値が例えば2値のカテゴリカルとしても未知の $E(Y^{\bar{a}})$ は 2^t 個存在し、治療レジメンで考慮する時点数が増えると推定する潜在アウトカムの期待値の数は標本数を大きく超えることになる。また、治療 \bar{A} 及び交絡因子 \bar{L} は連続量を取る場合もあり得る。このような場合は、パラメトリックモデルとして周辺構造モデル (marginal structural models) を利用する。ここで”structural”と言うのは潜在アウトカムに対するモデルである事を意味し、”marginal”とはベースライン後の交絡因子に対する周辺化である事を意味する。事例では、周辺構造モデルの利用の説明としてシンプルにするために、飽和モデル

$$\hat{E}(Y^{\bar{a}}) = \theta_0 + \theta_1 a(0) + \theta_2 a(1) + \theta_3 a(0)a(1)$$

を考える。ここで飽和モデルとは、パラメータ $\bar{\theta} = (\theta_0, \theta_1, \theta_2, \theta_3)$ の数と興味のある潜在アウトカムの期待値 $\hat{E}\{Y^{\bar{a}=\{0,0\}}\}$, $\hat{E}\{Y^{\bar{a}=\{0,1\}}\}$, $\hat{E}\{Y^{\bar{a}=\{1,0\}}\}$, $\hat{E}\{Y^{\bar{a}=\{1,1\}}\}$ の数と一致しているモデルである。表 3-3に stabilized weights を用いて重み付けした疑似集団を示した。それぞれの潜在アウトカムの期待値は以下のように表すことができる。

$$\hat{E}(Y^{\bar{a}=\{0,0\}}) = \theta_0$$

$$\hat{E}(Y^{\bar{a}=\{0,1\}}) = \theta_0 + \theta_2$$

$$\hat{E}(Y^{\bar{a}=\{1,0\}}) = \theta_0 + \theta_1$$

$$\hat{E}(Y^{\bar{a}=\{1,1\}}) = \theta_0 + \theta_1 + \theta_2 + \theta_3$$

このモデルは、stabilized weights で重み付けした最小二乗法で推定する事ができ、推定されたパラメータは $\theta_0 = 125, \theta_1 = 30, \theta_2 = 20, \theta_3 = -30$ となる。

表 3-3 交絡因子 L(1)で纏めた stabilized 疑似集団 (Robins and Hernán (2008) Table 23.4)

A(0)	L(1)	疑似集団	$E\{Y A(0), A(1)\}$
0	0	8000	$125 = \theta_0$
0	1	8000	$145 = \theta_0 + \theta_2$
1	0	6000	$155 = \theta_0 + \theta_1$
1	1	10000	$145 = \theta_0 + \theta_1 + \theta_2 + \theta_3$

また、仮に上記モデルに誤特定された不飽和モデル

$$\hat{E}(Y^{\bar{a}}) = \theta_0 + \theta_1 a(0) + \theta_2 a(1)$$

を当てはめた場合を考える。この場合も同様に stabilized weights で重み付けした最小二乗法で推定するが、誤特定されたモデルであるため、推定値にバイアスが生じる。

IPTW を用いて一致推定量を得るには、識別条件の成立だけでなく、重みに対するモデル（ノンパラメトリック、パラメトリック両方）及び潜在アウトカムに対するモデル（パラメトリックのみ）の正しい特定が必要となる。なお、重みの推定にはロジスティック回帰モデルが利用されることが多い。更に、重み non-stabilized weights 及び stabilized weights は共に分母 $f(A(t) | \bar{A}(t-1), \bar{L}(t))$ は正しいモデルの特定が必要となる。一方、分子においてはこの限りではない。すなわち分子は交絡因子 \bar{L} と独立となる関数である必要があり、これは推定効率に寄与

するものである。そのため、分子のモデルに誤特定があっても推定値のバイアスと言う観点には影響はない。なお、**stabilized weights** の利用は推定効率の改善が期待できるため、一般的に不飽和周辺構造モデルを用いる場合には **non-stabilized weights** よりも **stabilized weights** を用いた方が信頼区間の幅が狭くなる事が多いと言われている。

最後に効果修飾因子 V について説明する。周辺構造モデルでは治療効果が効果修飾因子の水準によって異なることが疑われ、各水準での効果に興味がある場合は、効果修飾因子 V をモデルに考慮することができ、効果修飾因子 V はベースライン交絡因子 $L(0)$ のサブセットに含まれる必要がある。ここで考慮できる効果修飾因子 V はベースライン時の因子のみであり、これが時間依存性治療の推定に対する IPTW の **limitation** である。

3.2.3 G-estimation

本節では、構造ネストモデルによる **g-estimation** について説明する。はじめに一般的な設定における **g-estimation** について紹介し、その後3.1節の仮想事例の設定を用いて静的治療レジメンに対する治療効果の推定手順を紹介する。

G-estimation の基本的な考えとして2.2.1節で紹介した識別条件の一つである”条件付き交換可能性”，つまり治療履歴及び共変量履歴を与えた下での時間依存性治療と潜在アウトカムの条件付き独立性を帰無仮説の下で利用する。始めに構造ネストモデルについて説明する。

構造ネストモデルは各時点サブモデルの集合から構成される。サブモデルは各時点 $t = 0, \dots, T$ に対して構築され、 t 番目のサブモデルは潜在アウトカム $Y_i^{(a_0, a_1, \dots, a_{t-1}, a_t, 0, \dots, 0)}$ と $Y_i^{(a_0, a_1, \dots, a_{t-1}, 0, 0, \dots, 0)}$ の間の関係をモデル化する。1つ目の潜在アウトカムは特定の治療履歴 \bar{a} を時点 t まで継続し、その後の時点 $t + 1$ 以降の全ての時点において治療を受けなかった場合に得られるであろう潜在的なアウトカムを表し、2つ目の潜在アウトカムは同じ治療履歴 \bar{a} に時点 $t - 1$ まで従い、その後の時点 t 以降の全ての時点で治療を受けなかった場合に得られるであろう潜在的なアウトカムを表す。つまり、差分は時点 t における治療の有無のみであるため、 t 番目のサブモデルは時点 t における最終治療 a_t の効果を特徴づけるモデルとなる。 $T + 1$ 個のサブモデルはパラメータ ϕ で定義される。上記の潜在アウトカムに対するモデルはアウトカムの種類（二値、連続量等）に依存するが、ここではアウトカム Y が連続量である場合における例として構造ネスト平均モデルを用いて説明する。

Robins (1994)で提案された連続量のアウトカムに対する構造ネスト平均モデルは、各時点 $t \in \{0, 1, \dots, T\}$ に対して以下で与えられる。

$$\begin{aligned} E\{Y^{(a_0, a_1, \dots, a_{t-1}, a_t, 0, \dots, 0)} | \bar{A}_{t-1, i} = \bar{a}_{t-1}, \bar{L}_{t, i} = \bar{l}_t\} \\ = E\{Y^{(a_0, a_1, \dots, a_{t-1}, 0, 0, \dots, 0)} | \bar{A}_{t-1, i} = \bar{a}_{t-1}, \bar{L}_{t, i} = \bar{l}_t\} + \psi_t(\bar{a}_t, \bar{l}_t; \phi_t). \end{aligned} \quad (3.2.3-1)$$

関数 $\psi_t(\bar{a}_t, \bar{l}_t; \phi_t)$ は時点 t における最終治療 a_t の効果を特徴づける t 番目の **blip** 関数と呼ばれ、 a_t 及び時点 t までの治療と共変量履歴、並びにパラメータ ϕ_t で特定される。**Blip** 関数の例として(3.2.3-2)と(3.2.3-3)の2つを示す。

$$\psi_t(\bar{a}_t, \bar{l}_t; \phi_t) = \phi_{t,0} a_t \quad (3.2.3-2)$$

この例では最終治療 a_t の効果が a_t に対して線形であること、及び治療履歴と共変量履歴には依

存しないことを仮定している。

$$\psi_t(\bar{a}_t, \bar{l}_t; \boldsymbol{\phi}_t) = (\phi_{t,0} + \phi_{t,1}a_{t-1} + \phi_{t,2}l_t)a_t \quad (3.2.3-3)$$

この例では最終治療 a_t の効果が1時点前の治療と現在の共変量に応じて異なることを仮定している。Blip 関数 $\psi_t(\bar{a}_t, \bar{l}_t; \boldsymbol{\phi}_t)$ は以下の2つの条件を満たす必要がある。

$$\psi_t(\bar{a}_t, \bar{l}_t; \boldsymbol{\phi}_t) = 0 \quad \begin{cases} \text{if } a_t = 0 \\ \text{if } \boldsymbol{\phi}_t = 0 \end{cases}$$

1つ目の条件は(3.2.3-1)式において $a_t = 0$ の場合に等式が成り立つために必要となり、2つ目の条件は治療効果がないという因果帰無仮説に合致する。

次に、パラメータ $\boldsymbol{\phi} = (\boldsymbol{\phi}'_0, \dots, \boldsymbol{\phi}'_T)'$ とした場合における、アウトカム Y_i のステージ t における“blip down”を以下で定義する。ここで、 $\boldsymbol{\phi}'$ はベクトル $\boldsymbol{\phi}$ の転置を表すものとする。

$$Y_{t,i}^*(\boldsymbol{\phi}) = Y_i - \sum_{s=t}^T \psi_s(\bar{A}_{s,i}, \bar{L}_{s,i}; \boldsymbol{\phi}_s)$$

これは、 $\boldsymbol{\phi}$ の真の値及び仮定した構造ネスト平均モデルの特定が正しい (blip 関数が正しく特定) 下では、上記で定義した $Y_{t,i}^*(\boldsymbol{\phi})$ の期待値が、被験者 i が実際に観測された時点 $t-1$ までの治療履歴を受け、その後は無治療であったときに観測されるであろう潜在アウトカムの期待値と同じであることを意味する。また、以下を“無治療反事実アウトカム”と呼ぶ。

$$Y_{0,i}^*(\boldsymbol{\phi}) = Y_i - \sum_{s=0}^T \psi_s(\bar{A}_{s,i}, \bar{L}_{s,i}; \boldsymbol{\phi}_s)$$

これは、構造ネスト平均モデルを正しく特定していると仮定し、 $\boldsymbol{\phi}$ が真の値の下で、 $Y_{0,i}^*(\boldsymbol{\phi})$ の期待値が被験者 i が全ての時点で無治療のときに得られるであろう潜在アウトカムの期待値と同じであることを意味する。

以上で定義した式を用いて構造ネスト平均モデルの g-estimation について説明する。パラメータ $\boldsymbol{\phi}$ の推定は以下の探索アルゴリズムを用いて推定することができる。

- 1) 各時点 $t = 0, \dots, T$ に対して治療履歴及び共変量履歴 \bar{A}_{t-1} と \bar{L}_t を条件づけた A_t のモデルを仮定する
- 2) 初期値として設定したある特定の $\boldsymbol{\phi}$ の集合について、上述したステージ t における blip down $Y_t^*(\boldsymbol{\phi})$ を計算し、上記の A_t のモデルに新たな共変量として追加する
- 3) 各時点 $t = 0, \dots, T$ に対して、 A_t のモデルにおける $Y_t^*(\boldsymbol{\phi})$ の係数が0に対する仮説検定を行う
- 4) p 値が0.05より大きければ、初期値として設定したこの特定の $\boldsymbol{\phi}$ の集合は、 $\boldsymbol{\phi}$ の95%信頼区間に含まれる
- 5) 上述の2)~4)のプロセスを複数の $\boldsymbol{\phi}$ に対して繰り返し行い信頼区間を構成する
- 6) p 値が1の時に合致する $\boldsymbol{\phi}$ の値が、 $\boldsymbol{\phi}$ の g-estimation の点推定値となる

$\boldsymbol{\phi}$ の次元を d とする。次元 d が2より大きいときは、この種の探索アルゴリズムは計算の負荷的に実施することができない。しかし Robins (1994)及び Robins and Hernán (2008)によると

$\psi_t(\bar{a}_t, \bar{l}_t; \boldsymbol{\phi}_t)$ が以下の形式で表せるときは、常に $\boldsymbol{\phi}$ の g-estimation の推定値に対する閉形式の解が存在する。

$$\psi_t(\bar{a}_t, \bar{l}_t; \boldsymbol{\phi}_t) = \boldsymbol{\phi}' a_t v_t(\bar{a}_{t-1}, \bar{l}_{t-1}) \quad (3.2.3-4)$$

$v_t(\bar{a}_{t-1}, \bar{l}_{t-1})$ は \bar{a}_{t-1} と \bar{l}_{t-1} に関する $(d \times 1)$ の関数ベクトルとする。(3.2.3-4)式の左辺は $\boldsymbol{\phi}_t$ の関数だが右辺は $\boldsymbol{\phi}$ の関数となっており、等式成立のために、 $\boldsymbol{\phi}_t$ にはない $\boldsymbol{\phi}$ の要素に合致する $v_t(\bar{a}_{t-1}, \bar{l}_{t-1})$ は0になる。以下に例を2つ示す。

1つ目の例として、(3.2.3-2)式で blip 関数が与えられる場合を考える。つまり最終 blip の治療 a_t の効果が a_t に対して線形であること、及び治療履歴と共変量履歴には依存しないことを仮定したモデルとする。このモデルにおいては $(T \times 1)$ のベクトル $v_t(\bar{a}_{t-1}, \bar{l}_{t-1})$ は t 番目の要素が1で残りは0となる。

2つ目の例として、(3.2.3-3)式で blip 関数が与えられる場合を考える。つまり最終 blip の治療 a_t の効果が前治療と現在の共変量に応じて異なることを仮定している。このモデルにおいては $(3T \times 1)$ のベクトル $v_t(\bar{a}_{t-1}, \bar{l}_{t-1})$ は最初の $3(t-1)$ 個の要素は0となり、次の3つの要素は $(1, a_{t-1}, l_t)'$ 、残りの $3(T-t)$ の要素は0となる。

本質的には、以下の推定方程式を $\boldsymbol{\phi}$ に対して解くことで推定できる。

$$\sum_{i=1}^n \sum_{t=0}^T (A_{t,i} - \hat{A}_{t,i}) B_{t,i} Y_{t,i}^*(\boldsymbol{\phi}) = 0$$

$\hat{A}_{t,i}$ は $(\bar{A}_{t-1,i}, \bar{L}_{t-1,i})$ で条件づけた A_t に対するモデルを用いて観測データから推定された $A_{t,i}$ の予測値とする。 $B_{t,i}$ は d 次元の $\bar{A}_{t-1,i}$ と $\bar{L}_{t-1,i}$ の関数ベクトルとする。直観的には、各時点 t において \bar{A}_{t-1} と \bar{L}_t を条件づけた下で、 Y_t^* と A_t の条件付き共分散を0と設定していることとなり、前述の探索アルゴリズムと正確に一致する。なお、 $B_{t,i}$ の選択は効率には影響を与えるが一致性には影響しない。最も効率のいい $B_{t,i}$ の選択はRobins (1994)で紹介されている。単純で合理的な $B_{t,i}$ の選択は $B_{t,i} = v_t(\bar{A}_{t-1,i}, \bar{L}_{t-1,i})$ とすることである。また、 $Y_{t,i}^*(\boldsymbol{\phi})$ からその条件付き期待値を引くことでさらなる効率を得られるかもしれない。上記の推定方程式を解くことで $\boldsymbol{\phi}$ の g-estimation の推定値は以下で与えられる。

$$\hat{\boldsymbol{\phi}} = \left\{ \sum_{i=1}^n \sum_{t=0}^T (A_{t,i} - \hat{A}_{t,i}) B_{t,i} \sum_{k=t}^T A_{k,i} B'_{k,i} \right\}^{-1} \left\{ \sum_{i=1}^n \sum_{t=0}^T (A_{t,i} - \hat{A}_{t,i}) B_{t,i} Y_i \right\}$$

以上が構造ネスト平均モデルを用いた g-estimation の概略である。

次に前述した推定手順に基づいて3.1節の仮想事例の設定における静的治療レジメンの治療効果を推定する。なお、ここでの例としては簡単のため前述した構造ネスト平均モデルとは異なり飽和 locally rank-preserving 構造ネストモデルを用いる。

始めに3.1節の仮想事例の設定における各時点 $t = 0, 1$ における構造ネストモデルを以下の通り仮定する。

$$Y^{(a(0),0)} = Y^{(0,0)} + \beta_0^* a(0) \quad (3.2.3-5)$$

$$Y^{(a(0),a(1))} = Y^{(a(0),0)} + \beta_{1,1}^* a(1) + \beta_{1,2}^* a(1) l(1) + \beta_{1,3}^* a(1) a(0) + \beta_{1,4}^* a(1) a(0) l(1). \quad (3.2.3-6)$$

このモデルでは各時点 t に対して1つの式を持ち、時点 $t = 0$ の式においては1つの未知パラメータ β_0^* を持つ。時点 $t = 1$ の式においては4つの未知パラメータの要素を持つベクトル $\beta_1^* = (\beta_{1,1}^*, \beta_{1,2}^*, \beta_{1,3}^*, \beta_{1,4}^*)'$ を持つ。(3.2.3-5)式において $a(0) = 1$ とすると、パラメータ $\beta_0^* = Y^{(1,0)} - Y^{(0,0)}$ となり、治療 $a(1)$ を止めたときにおける治療 $a(0)$ のアウトカムに対する被験者特有の直接効果を表す。

このモデルにおいては直接効果が全ての被験者で完全に同一となる。故にもし被験者 i の潜在アウトカム $Y^{(0,0)}$ が被験者 j の潜在アウトカム $Y^{(0,0)}$ より高いのであれば、潜在アウトカム $Y^{(1,0)}$ に対しても同じrankが被験者 i, j に対して保持される。このモデルでは治療レジメンを通してrankを保持するので、(3.2.3-5)式をrank-preserving modelと呼ぶ。

(3.2.3-6)式における4つのパラメータ β_1^* は、 $a(1)$ の Y に対する治療履歴及び共変量履歴で構成される4つの可能性のある水準における効果を表す。例として $\beta_{1,1}^*$ 及び $\beta_{1,1}^* + \beta_{1,2}^*$ は、治療 $a(0)$ を止めた下で各共変量 $l(1) = 0, l(1) = 1$ を持つ部分集団の被験者における $a(1)$ の Y に対する効果を表す。同様に $\beta_{1,1}^* + \beta_{1,3}^*$ 及び $\beta_{1,1}^* + \beta_{1,2}^* + \beta_{1,3}^* + \beta_{1,4}^*$ は、治療 $a(0)$ を受けた下で各共変量 $l(1) = 0, l(1) = 1$ を持つ部分集団の被験者における $a(1)$ の Y に対する効果を表す。また、もし被験者 i の潜在アウトカム $Y^{(1,0)}$ が被験者 j の潜在アウトカム $Y^{(1,0)}$ より高いのであれば、両被験者が共変量 $L^{g=\{1\}}$ として同じ値を持つ場合に限り潜在アウトカム $Y^{(1,1)}$ に対しても同じrankが被験者 i, j に対して保持される。このモデルでは潜在アウトカム Y のrankの保持がlocal factorに依存するため、(3.2.3-6)式をlocally rank-preserving modelと呼ぶ。これらのモデルを用いて実際にパラメータの推定を行う。

初めにパラメータ β_1^* の推定から始める。表3-4から構造ネストモデルを用いて未知パラメータ β_1^* の観点から $Y^{(a(0),0)}$ の期待値の計算を行う。始めに表3-4における $Y^{(a(0),0)}$ 及び $Y^{(0,0)}$ の推定について説明する。例として表3-4の2行目、つまり $A(0) = 0, L(1) = 1, A(1) = 1$ の被験者における $Y^{(a(0),0)} = Y^{(0,0)}$ の平均値に対応する $220 - \beta_{1,1}^* - \beta_{1,2}^*$ を考える。一致性により、観測されたアウトカム Y の平均値が220であることは $Y^{(0,1)}$ と一致する。 $\{a(0), l(1), a(1)\}$ に $\{0, 1, 1\}$ を代入して $Y^{(0,0)}$ に対する(3.2.3-6)式を解くことで、平均に対して $220 - \beta_{1,1}^* - \beta_{1,2}^*$ が得られる。同様に(3.2.3-5)式及び(3.2.3-6)式を用いて各行の $Y^{(a(0),0)}$ 及び $Y^{(0,0)}$ を計算して埋める。

表 3-4 観測データと対応する構造ネストモデルで表現された潜在アウトカム (Robins and Hernán (2008) Table 23.6)

$A(0)$	$L(1)$	$A(1)$	N	Y	$Y^{(a(0),0)}$	$Y^{(0,0)}$
0	1	0	2000	200	200	200
0	1	1	6000	220	$220 - \beta_{1,1}^* - \beta_{1,2}^*$	$220 - \beta_{1,1}^* - \beta_{1,2}^*$
0	0	0	6000	50	50	50
0	0	1	2000	70	$70 - \beta_{1,1}^*$	$70 - \beta_{1,1}^*$
1	1	0	3000	130	130	$130 - \beta_0^*$
1	1	1	9000	110	$110 - \beta_{1,1}^* - \beta_{1,2}^* - \beta_{1,3}^* - \beta_{1,4}^*$	$110 - \beta_0^* - \beta_{1,1}^* - \beta_{1,2}^* - \beta_{1,3}^* - \beta_{1,4}^*$
1	0	0	3000	230	230	$230 - \beta_0^*$
1	0	1	1000	250	$250 - \beta_{1,1}^* - \beta_{1,3}^*$	$250 - \beta_0^* - \beta_{1,1}^* - \beta_{1,3}^*$

次に条件付き独立の仮定の下で β_1^* の推定を行う。条件付き独立により(i) $Y^{(0,0)} \perp\!\!\!\perp A(0)$ と

(ii) $Y^{(a(0),0)} \perp\!\!\!\perp A(1)|A(0) = a(0), L(1) = l(1)$ が成り立つ. 条件(ii)が意味するのは治療履歴及び共変量履歴の組み合わせからなる任意の4つの層において, $A(1) = 1$ の被験者の潜在アウトカム $Y^{(a(0),0)}$ の期待値は, $A(1) = 0$ の被験者のアウトカムの平均と等しいということである. 初めに $\{A(0), L(1)\} = (0,0)$ の層に注目する. 表 3-4の3行目及び4行目のデータから $A(1) = 0$ における平均値が50で, $A(1) = 1$ における平均値が $70 - \beta_{1,1}^*$ であることがわかる. これにより $\beta_{1,1}^* = 20$ が得られる. 次に, $\{A(0), L(1)\} = (0,1)$ に相当する層である1行目と2行目について, $Y^{(a(0),0)}$ の平均値を一致させることで $200 = 220 - \beta_{1,1}^* - \beta_{1,2}^*$ を得る. $\beta_{1,1}^* = 20$ より, $\beta_{1,2}^* = 0$ を得る. 同様にして, 7行目と8行目のデータから $Y^{(a(0),0)}$ の平均を一致させることで, $230 = 250 - \beta_{1,1}^* - \beta_{1,3}^*$ を得る. $\beta_{1,1}^* = 20$ より, $\beta_{1,3}^* = 0$ を得る. 最後に5行目と6行目のデータについて, $Y^{(a(0),0)}$ の平均値を一致させることで, $130 = 110 - \beta_{1,1}^* - \beta_{1,2}^* - \beta_{1,3}^* - \beta_{1,4}^*$ を得る. $\beta_{1,1}^* = 20, \beta_{1,2}^* = 0, \beta_{1,3}^* = 0$ より, $130 = 90 - \beta_{1,4}^*$ となり $\beta_{1,4}^* = -40$ を得る.

β_0^* を推定するために表 3-4の $Y^{(a(0),0)}$ の平均に $\beta_{1,1}^* = 20, \beta_{1,2}^* = 0, \beta_{1,3}^* = 0, \beta_{1,4}^* = -40$ を代入する. $Y^{(a(0),0)}$ の平均から $\beta_0^* a(0)$ を引くことで, 表 3-4の各行に対する $Y^{(0,0)}$ の平均を得るために (3.2.3-5)式を用いる. 仮定(i) $Y^{(0,0)} \perp\!\!\!\perp A(0)$ により, $A(0) = 1$ の被験者16000例におけるアウトカム $Y^{(0,0)}$ の平均と $A(0) = 0$ の被験者16000例におけるアウトカム $Y^{(0,0)}$ の平均が等しい. $A(0) = 1$ の被験者の平均が $200 \times \frac{8000}{16000} + 50 \times \frac{8000}{16000} = 125$ となり, $A(0) = 0$ の被験者の平均は $130 \times \frac{12000}{16000} + 230 \times \frac{4000}{16000} = 155 - \beta_0^*$ となる. 故に $\beta_0^* = 30$ が得られる. 以上から, 得られたパラメータは全て, 飽和モデルを用いたことにより g-formula 及び IPTW を用いて推定したものと一致する. この推定方法は g-estimation と呼ばれる.

上述の結果を用いて様々な潜在集団における平均を推定する. $A(0) = 0$ 及び $A(0) = 1$ の被験者の $Y^{(0,0)}$ の平均が両方とも125であることから, 母集団平均 $E(Y^{(0,0)})$ が125と結論付ける. 更に, (3.2.3-5)式より, $E(Y^{(1,0)} - Y^{(0,0)}) = \beta_0^* = 30$ が得られていることから, $E(Y^{(1,0)}) = E(Y^{(0,0)}) + \beta_0^* = 125 + 30 = 155$ が得られる. 次に (3.2.3-6)式より, $E(Y^{(0,1)} - Y^{(0,0)}) = E\{\beta_{1,1}^* + \beta_{1,2}^* L^{g=\{0\}}(1)\} = \beta_{1,1}^* + \beta_{1,2}^* E\{L^{g=\{0\}}(1)\}$ となり, $\beta_{1,2}^* = 0$ より $\beta_{1,1}^* = 20$ が得られる. これにより $E(Y^{(0,1)}) = 145$ となる. (3.2.3-6)式より, $E(Y^{(1,1)} - Y^{(0,0)}) = E\{\beta_0^* + \beta_{1,1}^* + \beta_{1,3}^* + (\beta_{1,2}^* + \beta_{1,4}^*) L^{(1)}(1)\} = 30 + 20 + (-40)E\{L^{(1)}(1)\}$. ここで我々が仮定した構造ネストモデルのパラメータは $E(Y^{(1,1)} - Y^{(0,0)})$ を推定するのに十分ではないと結論付けられる. 推定するためには $E\{L^{(1)}(1)\}$ を知る必要がある. しかし, 前述したとおり, $A(0)$ の $L(1)$ に対する効果は”関連”を”因果”とみなすことができるため, 観測値から直接推定することができる. $E\{L^{(1)}(1)\} = E\{L(1)|A(0) = 1\} = 3/4$ が得られる. 故に, $E(Y^{(1,1)} - Y^{(0,0)}) = 30 + 20 - 40 \times 3/4 = 20$ となり, $E(Y^{(1,1)}) = 145$ となる.

3.3 動的治療レジメン

3.3.1 G-formula

本節では, $g = \{1, L(1)\}$ のような動的治療レジメンを考える. この治療レジメンは, “初回は必ず治療するが, その次の時点では $L(1) = 1$ の場合のみ治療する”といったように, 時間依存性交絡因子の値に依存して治療が決まる治療レジメンである. つまり静的治療レジメンとは異なり, 同じ $g = \{1, L(1)\}$ という治療レジメン表記であっても, 時間依存性共変量の値に依存して $\{1,0\}$ という治療レジメンにもなり得れば, $\{1,1\}$ という治療レジメンにもなり得る.

動的治療レジメンに対する治療効果の推定を **g-formula** で行う場合、静的治療レジメンに対する **g-formula** を拡張する必要がある。

まずは静的治療レジメン $g = \{1, a(1)\}$ に対する **g-formula** に基づく治療効果の推定を考えると、以下の式で表される：

$$E(Y^{(1,a(1))}) = E\{Y|A(0) = 1, A(1) = a(1), L(1) = 0\} Pr(L(1) = 0|A(0) = 1) \\ + E\{Y|A(0) = 1, A(1) = a(1), L(1) = 1\} Pr(L(1) = 1|A(0) = 1)$$

上式に対し、 $L(1) = 1$ のときの $A(1)$ に1を代入し、 $L(1) = 0$ のときの $A(1)$ に0を代入することで動的治療レジメン $Y^{g=(1,L(1))}$ に対する推定式に拡張される。実際に代入した式が以下である：

$$E(Y^{g=(1,L(1))}) = E\{Y|A(0) = 1, A(1) = 0, L(1) = 0\} Pr(L(1) = 0|A(0) = 1) \\ + E\{Y|A(0) = 1, A(1) = 1, L(1) = 1\} Pr(L(1) = 1|A(0) = 1)$$

つまり動的治療レジメン $g = \{1, L(1)\}$ に対する **g-formula** による治療効果の推定式は以下で表される：

$$E(Y^{g=(1,L(1))}) = \sum_{l(1)} E\{Y|A(0) = 1, A(1) = l(1), L(1) = l(1)\} Pr(L(1) = l(1)|A(0) = 1)$$

実際に3.1節の仮想事例に対して治療効果を推定すると、 $\hat{E}(Y^{g=(1,L(1))}) = 110 \times \frac{12}{16} + 230 \times \frac{4}{16} = 140$ と推定値が得られる。

3.3.2 IPTW

本節では、治療及び交絡因子に時間依存性がある場合の動的治療レジメンに対する治療効果の推定方法の1つである **IPTW** について説明する。本事例で **IPTW** を用いて興味のある潜在アウトカムの平均 $E(Y^{g=(1,L(1))})$ の推定方法を示す。表 3-5に重み **non-stabilized weights** を用いて作成された疑似集団を示した。なお、動的治療レジメンの推定において、重みに **stabilized weights** を用いた場合、推定値にバイアスが入る場合があるため注意が必要である (Cain et al. 2010)。

表 3-5 non-stabilized 疑似集団

A(0)	L(1)	A(1)	N	Exp*	f{A(0)}	f{A(1) A(0), L(1)}	重み	疑似集団
0	1	0	2000	200	0.50	0.25	8	16000
0	1	1	6000	220	0.50	0.75	8/3	16000
0	0	0	6000	50	0.50	0.75	8/3	16000
0	0	1	2000	70	0.50	0.25	8	16000
1	1	0	3000	130	0.50	0.25	8	24000
1	1	1	9000	110	0.50	0.75	8/3	24000
1	0	0	3000	230	0.50	0.75	8/3	8000
1	0	1	1000	250	0.50	0.25	8	8000

*: Exp は $E\{Y|A(0), L(1), A(1)\}$

[Robins and Hernán (2008) Table 23.5 (一部改編)]

$E(Y^{g=(1,L(1))})$ の推定には該当する治療レジメンの情報のみを用いる。すなわち、6行目の

$(A_0 = 1, L_1 = 1, A_1 = 1)$ 及び 7 行目の $(A_0 = 1, L_1 = 0, A_1 = 0)$ のみを考慮する． よって $E(Y^{g=\{1,L(1)\}}) = \frac{24000 \times 110 + 8000 \times 230}{32000} = 140$ となり， この結果は前述した g-formula の結果と一致している事がわかる．

3.3.3 G-estimation

本節では前述した3.1節の仮想事例の設定において動的治療レジメンに対する治療効果の推定方法として g-estimation を説明する． 始めに3.2.3節で定義した3.1節の設定におけるサブモデルについて， 動的治療レジメンの設定に書き直したものを以下に記載する．

$$\begin{aligned} Y^{g=\{a(0),0\}} &= Y^{g=\{0,0\}} + \beta_0^* a(0), \\ Y^{g=\{a(0),a(1)\}} &= Y^{g=\{a(0),0\}} + \beta_{1,1}^* a(1) + \beta_{1,2}^* a(1) L^{g=\{a(0)\}}(1) + \beta_{1,3}^* a(1) a(0) \\ &\quad + \beta_{1,4}^* a(1) a(0) L^{g=\{a(0)\}}(1). \end{aligned}$$

なお， 3.2.3節と同じデータ及びモデルを用いているため， パラメータの推定値は同様に $\beta_0^* = 30, \beta_{1,1}^* = 20, \beta_{1,2}^* = 0, \beta_{1,3}^* = 0, \beta_{1,4}^* = -40$ となり， これを以降の説明に用いる． $E(Y^{g=\{1,L(1)\}})$ を得るために， もし $L^{a(0)=1}(1) = 1$ であれば $Y^{g=\{1,L(1)\}} = Y^{g=\{1,1\}}$ ， 同様にもし $L^{a(0)=1}(1) = 0$ であれば $Y^{g=\{1,L(1)\}} = Y^{g=\{1,0\}}$ であることを明記しておく． 故に， $L^{a(0)=1}(1) = 1$ である被験者については， $Y^{g=\{1,L(1)\}} - Y^{g=\{0,0\}} = Y^{g=\{1,1\}} - Y^{g=\{0,0\}}$ となり， 上記のモデルから $Y^{g=\{1,1\}} - Y^{g=\{0,0\}} = \beta_0^* + \beta_{1,1}^* + \beta_{1,2}^* + \beta_{1,3}^* + \beta_{1,4}^* = 30 + 20 + 0 + 0 - 40 = 10$ を得る． 同様に $L^{a(0)=1}(1) = 0$ である被験者については， $Y^{g=\{1,L(1)\}} - Y^{g=\{0,0\}} = Y^{g=\{1,0\}} - Y^{g=\{0,0\}}$ となり， 上記のモデルから $Y^{g=\{1,0\}} - Y^{g=\{0,0\}} = \beta_0^* = 30$ を得る． $L^{a(0)=1}(1) = 1$ である被験者が全体の3/4， $L^{a(0)=1}(1) = 0$ である被験者が全体の1/4であることから， $E(Y^{g=\{1,L(1)\}}) = \frac{3}{4} \times (Y^{g=\{1,1\}} - Y^{g=\{0,0\}}) + \frac{1}{4} \times (Y^{g=\{1,0\}} - Y^{g=\{0,0\}}) = 10 \times \frac{3}{4} + 30 \times \frac{1}{4} = 15$ を得る． 以上の結果及び3.2.3節の結果から得られた $Y^{g=\{0,0\}} = 125$ を用いて， $E(Y^{g=\{1,L(1)\}}) = 125 + 15 = 140$ を得る． これらの全ての結果は g-公式及び IPTW により得られた結果と一致する．

今までの議論では local rank-preservation を仮定したモデル， つまり $A(1)$ の治療を止めたときにおける $A(0)$ のアウトカムへの直接効果が各被験者で同じと仮定している． 実際にはこの仮定は各被験者の遺伝的又は環境的な背景の異質性の観点から， 生物学的に尤もらしいとは言い難い． この制限を取り払うために， 以下の飽和構造ネスト平均モデルを考える．

$$\begin{aligned} E(Y^{g=\{a(0),0\}}) &= E(Y^{g=\{0,0\}}) + \beta_0^* a(0), \\ E\{Y^{g=\{a(0),a(1)\}} | L(1) = l(1), A(0) = a(0)\} \\ &= E\{Y^{g=\{a(0),0\}} | L(1) = l(1), A(0) = a(0)\} \\ &\quad + \beta_{1,1}^* a(1) + \beta_{1,2}^* a(1) l(1) + \beta_{1,3}^* a(1) a(0) + \beta_{1,4}^* a(1) a(0) l(1). \end{aligned}$$

このモデルは条件付き及び条件なしの平均治療効果を表しており， 治療効果の観点で被験者間の異質性が存在するかどうかを知ることはできない． 一方で Robins (1994) 及び Robins (1997) において，“Strengthened”された識別条件が保持されていれば， 構造ネスト平均モデルの下で g-estimation により得られた前述のパラメータ $\beta_0^*, \beta_1^*, E(Y^g)$ が妥当であることが示されている．

4. G-methods の比較

本章では、3章で紹介した各種推定方法のうち、主に IPTW と g-estimation について、Robins and Hernán (2008)で述べられている利点及び欠点を紹介する。ただし、2008年時点における課題とその後の解決の見通しであるため、最新の知見を踏まえていない可能性がある点については留意いただきたい。

G-formula は直感的に理解しやすい推定方法であるが、前述のように、g-null paradox のため、治療効果がないという帰無仮説がまだ除外されていない場合は、推定された g-formula に基づく方法を避ける必要がある。周辺構造モデルには、理解しやすく、重みを利用できる標準的な既製のソフトウェアに簡単に適合できるという利点がある。これらの2つのポイントより、構造ネスト平均モデルと比較して急速に採用されていることがわかる。動的周辺構造モデルの導入によって、周辺構造モデルの有用性は広がった。

ただし、周辺構造モデルの IPTW 推定には、構造ネスト平均モデルの g-estimation にない以下の4つの欠点がある。

- 1) 治療時点の数が多い場合、重みの分母の積が非常に小さくなる一部の被験者にとって、非常に大きな重みになる可能性があり、重みを推定する必要があるときにバイアスが発生し（いわゆる疑似バイアス [Scharfstein et al 1999]）、不正確となる。（正值性が成立しない場合）重みが大きい、又は真に無限である問題は、ある程度改善できるが解決はされない。改善方法として、有界の二重頑健推定量 (Robins et al. 2007) 等がある。
- 2) 治療が交絡しているが操作変数が存在する場合に、周辺構造モデルは、因果効果の推定に用いることができない。
- 3) 周辺構造モデルの感度分析モデルは、構造ネスト平均モデルのものよりもはるかに制限が厳しく、有用性が低くなる。
- 4) 構造ネスト平均モデルは、周辺構造モデルとは対照的に、治療と変化する時間依存性共変量との間の相互作用を直接モデル化できるため、定性的な効果の修飾を直接探することができる。

また、周辺構造モデルと比較した構造ネスト平均モデルの欠点として、以下の3つがある。

- 1) 時間依存性共変量による効果修飾がある場合、静的治療レジメンを比較するために、構造ネスト平均モデルは簡単に使用することはできない。
- 2) 対数リンクのある構造ネスト平均モデルは g-estimation に適合できるが、ロジスティック構造ネスト平均モデルは適合できないため、構造ネスト平均モデルを稀でない二値応答に使用することは困難。
- 3) 生存時間データの構造ネスト平均モデルは、加速モデルのようなものに基づいている必要があるが、目的関数が滑らかでないために打ち切りの存在下で適合させるのが困難。

2008年時点での解決の見通しではあるが、問題2を解決する可能性のあるアプローチは、Van Der Laan et al (2007)で与えられている。また、Page et al (2005)は、稀な病気の仮定の下で問題3を解決するために、累積発生構造ネスト生存時間モデル (cumulative incidence structural nested

failure time model) を開発した。

最適治療レジメンの推定に関しては、周辺構造モデルと構造ネスト平均モデルの両方に違った立場がある。一般的な周辺構造モデルは、事前に指定された治療レジメンの種類がかなり少ない場合（例えば、CD4細胞数のみで治療開始時期を決める場合）に、最適治療レジメンを推定するのに優れている。そのような場合でも、特にリソースの制約があり複雑な治療レジメンの実装ができない状況下では、臨床現場でマネジメント可能なすべての治療レジメンを含めることができる可能性はある。

対照的に、構造ネスト平均モデルでは、動的治療レジメンの種類が膨大な場合に、最適治療レジメンを推定するのに役立つ。ただし、推定される治療レジメンは、最適ではあるが、臨床現場でマネジメントするのが不可能である可能性があり、その場合、一般的な周辺構造モデルを適合させるため、臨床現場でマネジメント可能な種類の少ない治療レジメンから選択する必要があるかもしれない（本稿では、構造ネスト平均モデルの *g-estimation* のより高度な内容については省略した。詳細は、[Robins and Hernán \(2008\)](#)を参照されたい。).

5. G-methods SAS マクロ群の紹介

本章では、本稿で取り上げた時間依存性治療の効果推定に利用可能な SAS マクロをいくつか紹介する。紹介するのは、Harvard T.H. Chan School of Public Health の CAUSALab (<https://causalab.sph.harvard.edu/>) で公開されているソフトウェアに含まれる SAS マクロ群である。なお、CAUSALab 及び当該 HP は、本稿の多くの部分で参考とした2つの引用文献 (Robins and Hernán 2008, Hernán and Robins 2020) の著者の一人である Hernán により創設・運営されている。

以降、まず5.1節にて SAS マクロ群の全容及び各 SAS マクロの概要を紹介し、次に5.2節では6章で紹介する論文で実際に利用された、parametric g-formula のための SAS マクロの詳細を紹介する。本稿で概説した方法の詳細や、本稿では取り上げない R コードに興味がある読者は、CAUSALab の HP を訪れて確認していただきたい。

5.1 SAS マクロ群の概要

本節では、当該 HP のソフトウェア公開ページ (<https://causalab.sph.harvard.edu/software/>) で紹介されている g-methods の各 SAS マクロの概要を紹介する。各マクロと関連ドキュメントはリンク先の Github から入手することが出来る。ただし、本稿執筆時点でリンク切れにより入手できないファイルも存在した。

- Parametric g-formula
 - GFORMULA マクロ：静的治療レジメンもしくは動的治療レジメンの平均因果効果を、parametric g-formula を用いて推定するためのマクロである。Github (<https://github.com/CausalInference/GFORMULA-SAS>) から入手可能である。
 - GFORMULA_RCT マクロ：RCT にてプロトコル逸脱を考慮した per-protocol effect を推定するためのマクロである。上述の GFORMULA マクロを必要とする。
- IPW of marginal structural Cox models
 - MSM マクロ：静的治療レジメンの平均因果効果を marginal structural Cox model を用いて推定するためのマクロである。実行には SAS/IML を必要とする。本稿では取り扱わない。
- G-estimation of structural nested models
 - SNCFTM マクロ：二値治療の静的治療レジメンの平均因果効果を structural nested cumulative failure time model (SNCFTM)を用いて推定するためのマクロである。本稿では取り扱わない。

5.2 GFORMULA マクロ

本節では、parametric g-formula で、静的治療レジメン・動的治療レジメンの両方で用いることが出来る GFORMULA マクロを紹介する。紹介内容は、GFORMULA マクロと同時にダウンロードできるマクロ説明ドキュメント「GFORMULA SAS MACRO version 4.0」(Logan et al. 2022) を基に、本稿の6章で紹介するプログラム事例が理解できる程度の解説とした。ただし、各論文で用いられたプログラム事例は、以前のバージョンのマクロを利用しているため、実際の利用

に際しては、最新のマクロ及び説明ドキュメントに沿って利用されたい。また、本稿の紹介範囲を超える内容が多いため、興味のある読者は原著にあたっていただきたい。

5.2.1 マクロ概要

本マクロは、parametric g-formula (Robins 1986) を基に、経時データから時間依存性治療レジメンの平均因果効果を推定するために作成された。G-formula は、交絡を調整するための十分な変数が測定されている場合には、解析者が特定する治療下での対象集団全体の仮想的なアウトカムの条件付き分布を与える。Parametric g-formula は、上記分布を与えるためにパラメトリックモデルを用いるものである。データに基づいてパラメトリックモデルを作成し、そのモデルに基づきデータを発生させ、要約することで、平均因果効果を推定することが出来る。

本マクロでは治療レジメンを柔軟に指定することができる。静的／動的、決定論的／確率的の全ての治療レジメンを実装可能である。治療変数及び共変量には、二値／多値カテゴリカル／連続型のデータを指定可能である。アウトカム及びその要約指標には、「追跡最終時点の連続型アウトカムを用いての平均値」、「追跡最終時点の二値アウトカムを用いての割合」、「時間依存性二値アウトカムを用いた追跡最終時点での累積割合」の大きく3つの型を指定可能である。また、打ち切りデータに関しては、打ち切り確率を与えるための十分な変数が測定されているという仮定の下、打ち切りが存在しない仮想的な状況下での推定値を考える。ここで、打ち切りデータを競合リスクと捉えた推測も実施可能であるが、本稿では取り扱わない。

5.2.2 入力データ

各被験者・各時点につき1つのオブザベーション型の構造が必要である。任意の一定間隔(日, 月, 年等)をとる時点をも k で表し、ベースライン時点 $k=0$ 、最終時点 $k=K$ とする。

5.2.3 アルゴリズム概要

本マクロ内アルゴリズムは、大きく3つのステップ、「モデル構築」、「データ発生」、「推定」に分かれている。実データから「モデル構築」し、構築したモデルに基づいて十分な数の被験者のアウトカムを「データ発生」させ、発生されたデータを要約することで「推定」値を得る。推定値の不確実性の評価には、本ステップを複数回繰り返すことで得られる標準誤差及び bootstrap 信頼区間を用いる。データ発生時に「解析者が特定した治療ルール」を適用させることで、静的・動的治療レジメン下のアウトカムと、例えば無治療下での経過等を推定し、それらと比較することで平均因果効果を推定することが出来る。(注: モデルから生成されたデータと実観察データを比較することでモデルの妥当性を評価することも出来る。)

以降、 p 個の時間依存性共変量を $cov1, cov2, \dots, covp$ と表現する。なお、共変量には治療も含むことが出来る。各時点までの共変量履歴を $past$ と表現し、これに時間非依存性ベースライン共変量も含むこととする。

【STEP 1】モデル構築：Parametric estimation

- STEP 1a：各時点 k での p 個の時間依存性共変量（治療を含むことも出来る）履歴条件付き同時密度関数の指定
 - 各時点での p 個の共変量の条件付き同時密度 $f(\text{cov}1, \dots, \text{cov}p | \text{past})$ を、条件付き密度の積 $f(\text{cov}1 | \text{past})f(\text{cov}2 | \text{cov}1, \text{past}) \dots f(\text{cov}p | \text{cov}p-1, \dots, \text{cov}1, \text{past})$ で表す。
 - 各条件付き密度にはそれぞれ異なるモデル（線型, logistic, ...）を指定することが出来る
 - 各条件付き密度の順序を指定する。モデルが誤って指定されている場合には、各密度の指定順序が推定値に影響を及ぼす。（注：各密度の指定順序は感度分析の対象となる。）
- STEP 1b：最終時点もしくは各時点 k でのアウトカムの共変量履歴条件付き密度関数の指定 [利用可能なアウトカムのタイプ]
 - 追跡最終時点 end of follow-up での連続型アウトカム continuous outcome（outtype=contefu）：時点 $k=K$ で回帰モデルを利用
 - 追跡最終時点 end of follow-up での二値アウトカム binomial outcome（outtype=bineofu）：時点 $k=K$ で回帰モデルを利用
 - 時間依存性二値アウトカムを用いた追跡最終時点での累積割合（outtype=binsurv）：各時点 k で条件付き区分ハザードを推定するため logistic モデルを利用

【STEP 2】データ発生：Monte Carlo simulation

各時点 k にて、以下の手順により、各治療レジメン下で十分な数の被験者データを発生

- STEP 2a：共変量履歴の発生
 - 時点 $k=0$ での共変量：実データからの復元ランダムサンプリング
 - 時点 $k (\neq 0)$ での共変量履歴：STEP 1a で作成したモデルとそのパラメータ推定値を用いて発生
- STEP 2b：治療の発生
 - 静的治療レジメン：「解析者が別途特定した静的治療レジメンのルール」に従い、時点 k での治療を発生
 - 動的治療レジメン：「解析者が別途特定した動的治療レジメンのルール」に従い、時点 $k-1$ までの共変量履歴 past に基づいて時点 k での治療を発生
- STEP 2c：アウトカムの発生
 - 連続型アウトカムもしくは二値アウトカム：最終時点 $k=K$ にて、STEP 1b で作成したモデルとそのパラメータ推定値を用いて、各共変量履歴から発生させる
 - 累積割合：各時点 k にて、STEP 1b で作成したモデルとそのパラメータ推定値ならびにSTEP 2b で発生させた時点 k での治療を用いて、条件付き区分ハザードを算出し、最終時点 $k=K$ での累積リスクを算出する。

【STEP 3】推定：Calculation of risk/mean under each intervention

- 連続型アウトカムもしくは二値アウトカムの場合、STEP 2c で作成した最終時点 $k=K$ のアウトカムの平均を求める
- 累積割合の場合、STEP 2c で作成した最終時点の累積リスクの平均を求める。

5.2.4 プログラム概要

まず、マクロ変数 `intervX` (注：以降、本章内では、「X」は解析者が指定すべき自然数とする) として、X 番目の治療レジメンを定義(「治療レジメン定義」)し、その後マクロ `GFORMULA` 内の各パラメータで、「基本設定」「時間非依存性共変量指定」「時間依存性共変量指定」「オプション設定」を実施する。以下、順に説明する。

5.2.4.1 治療レジメン定義 (マクロ変数 `intervX` による定義)

各治療レジメンの定義は、それぞれに1つずつマクロ変数 `intervX` を指定することで実現する。

指定方法は、`%let` による `intervX` の指定による。右辺には、各パラメータとその引数を等号でつないだものを、カンマ区切りで列挙する。例えば、1つ目は、「`%let interv1= パラメータ1=引数1, パラメータ2=引数2, ..., パラメータ N=引数 N;`」と指定する。以下の表では、各治療レジメン内で指定する主なパラメータとその概要をまとめている。なお、治療レジメンを構成する各治療方法を表すために、治療レジメン内治療方法番号 `Y` を用いる。具体的なプログラムは6章の事例を参照いただきたい。

パラメータ名	概要	引数及び補足
<code>intno</code>	治療レジメンの番号	—
<code>nintvar</code>	治療レジメン内の治療方法数	1つの治療レジメン内に最大8つの治療方法を組み合わせることが出来る
<code>intvarY</code>	各治療方法の SAS 変数名	—
<code>inttypeY</code>	各治療方法のタイプ	1：静的治療レジメン 2：閾値依存性治療レジメン -1：ユーザー指定の治療レジメン
<code>intvalueY</code>	治療方法 Y の取る値を指定	治療方法 Y が静的治療レジメンの場合に必要
<code>intmaxY</code>	治療方法 Y の水準の最大値を指定	治療方法 Y が閾値依存性治療レジメンの場合に必要
<code>intusemacroY</code>	ユーザー指定の治療レジメンマクロ名を指定	治療方法 Y がユーザー指定の治療レジメンの場合に必要
<code>inttimesY</code>	治療可能時点の指定	-1 (default)：治療なしを指定。 治療がある場合には、治療が可能となる時点 を半角スペース区切りで列挙 例：「 <code>inttimes1=0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10,</code> 」
<code>intprX</code>	治療確率の指定	1 (default)

(本表は、`GFORMULA SAS MACRO version 4.0` (Logan et al. 2022) の table 3を改変引用)

5.2.4.2 基本設定 (マクロ `GFORMULA` 前半)

アウトカム変数とそのタイプを指定する。打ち切りの取り扱いについても指定されているようだが、ドキュメントに記載が無く、指定内容の特定も出来なかったため、説明を省いた。

パラメータ名	概要	引数及び補足
time	時点変数	—
outc	アウトカム変数	—
outctype	アウトカムタイプ	以下3つのうち、1つを指定 (5.2.3節 STEP 1b 参照) conteofu/bineofu/binsurv
censdead	不明	ドキュメントにて言及無し
simcensdead	不明	ドキュメントにて言及無し
censlost	不明	ドキュメントにて言及無し

(本表は、GFORMULA SAS MACRO version 4.0 (Logan et al. 2022) 本文からの改変引用)

5.2.4.3 時間非依存性共変量指定(マクロ GFORMULA 内の fixedcov パラメータ)

時間非依存性共変量の指定方法は単純である。パラメータ fixedcov を用いて、「fixedcov=変数 1 変数2 ... 変数 N,」と各変数を列挙するだけである。

5.2.4.4 時間依存性共変量指定 (マクロ GFORMULA 内)

時間依存性共変量を指定する際には、まず共変量の数を「ncov=共変量数」(注: 最大共変量数は30) で指定したうえで、それぞれの共変量に対して、複数のパラメータを指定する必要がある。本マクロ内での時間依存性共変量へのパラメータ指定は複雑である。Parametric g-formula において時間依存性共変量には2つの役割があり、マクロ内ではその2つの役割を同時に指定している。2つの役割とは、パラメトリックモデルにおいて、アウトカムとして用いられるか (covXotype に関連する指定箇所)、説明変数として用いられるか (covXptype に関連する指定箇所) である。各役割を理解するためには、6.1.2.4節及び6.2.2.4節と相互参照しながら以下の表を確認いただくのが良い。各パラメータとその概要は以下の表を参照いただきたい。

パラメータ名	概要	引数及び補足
covX	時間依存性共変量の SAS 変数名	—
covXotype	アウトカムとして利用される場合の条件付き密度のモデル指定	1: 二値アウトカムへの proc logistic の利用 2: 不可逆的二値アウトカムへの proc logistic の利用 (注: 一度水準1になると以降全て1) 3: 連続的アウトカムへの proc reg の利用 4: ゼロ値を多く持つ連続的アウトカムへの proc logistic/reg の利用 (注: 0かどうかかで logistic を利用し0でなければさらに reg を利用する) 5: 順序アウトカムへの proc logistic の利用
covXclass	アウトカムが0かどうかを表す指示変数	covXotype=4を指定した場合の option
covXptype	説明変数として利用される場合の条件付き密度のモデル指定	・ tsswitch1: time since switch to 1の略. covXotype=2と組み合わせることにより、水準1となった時点からの時間を利用 以下、接頭辞と接尾辞の組み合わせによる指定も可能 【接頭辞】

パラメータ名	概要	引数及び補足
		<ul style="list-style-type: none"> • lag1- : 直前の変数 • lag2- : 直前及び2時点前の変数 • skip- : 直近の変数 【接尾辞】 <ul style="list-style-type: none"> • -cat : カテゴリカルデータへの変換 (covXnotes の指定が必要) • -cub : 3次多項式 • -spl : スプライン
covXknots	カテゴリカルデータ変換の際の閾値 /spline ノット	covXptype= -cat / -spl の時に指定が必要
covXskip	共変量が観測されない時点の指定	観測されない時点では前回観測時と同一の値を保持している

(本表は, GFORMULA SAS MACRO version 4.0 (Logan et al. 2022) の table 1, 2を改変引用)

5.2.4.5 オプション設定 (マクロ GFORMULA 後半)

オプションでは, 各シミュレーション内でのサンプルサイズ, シミュレーション回数, 図出力制御等を指定する. 各パラメータとその概要は以下の表を参照いただきたい.

パラメータ名	概要	引数及び補足
seed	乱数シード値	—
nsimul	各介入下で Monte-Carlo シミュレーションで生成される被験者数	—
nsamples	bootstrap 信頼区間生成のための試行回数	—
numint	介入数	—
refint	参照とする介入水準	—
rungraphs	Natural course (無治療) データと観察データの図の出力	0 (default) : 非出力 1: 出力. 通常よりも多くの中間データを出力

(本表は, GFORMULA SAS MACRO version 4.0 (Logan et al. 2022) 本文からの改変引用)

6. 適用事例

時間依存性治療に対する因果推論手法を適用した事例として、5章で紹介しているマクロ GFORMULA の適用事例を紹介する。どちらも著者の1人に Hernán が参加している。

6.1 事例1：parametric g-formula による時間依存性静的治療レジメンの治療効果推定 (Jain et al. 2012)

6.1.1 研究概要

【原著論文書誌】 Jain, P., Danaei, G., Robins, J. M., Manson, J. E., and Hernán, M. A. (2016). Smoking cessation and long-term weight gain in the Framingham Heart Study: an application of the parametric g-formula for a continuous outcome, *European journal of epidemiology*, **31**, 1223-1229.

禁煙の体重増加への長期的な影響を Framingham Heart Study の前向き観察データを用いて評価した研究である。1952年時点での喫煙者を対象に、エンドポイントを「20年後の1972年の体重」として、「禁煙」、「5本/日継続」、「10本/日継続」、「15本/日継続」、「20本/日継続」の各喫煙状態での体重、及び「禁煙」群を参照とした体重の差を、parametric g-formula を用いて推定した。

5.2.3節のアルゴリズムに従い、パラメトリックモデルを作成してから、各介入で10,000人の被験者データを発生し推定値を求め、500回の bootstrap 標本により信頼区間を構成した。時間非依存性共変量として、性別、ベースライン時の年齢、身長、教育、職業、婚姻状況、ベースライン前複数時点での体重・喫煙・収縮期血圧・総コレステロールを用いた。時間依存性共変量としては、次の5つの変数を利用した（各変数の型や測定時点の詳細は原著 Online resource Table 1 を参照されたい）；

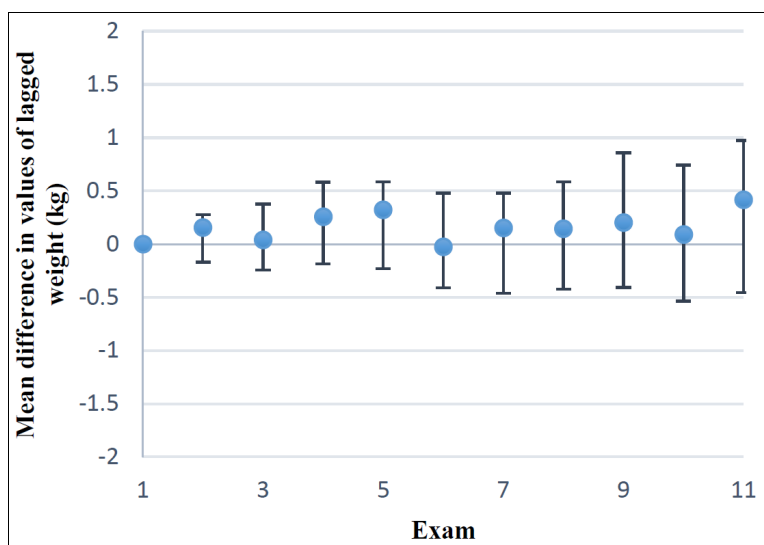
- 1) 体重カテゴリ（5水準のカテゴリカル変数、直前及び2時点前の値を利用）
- 2) 喫煙本数（ゼロかどうかを logistic で予測し、ゼロでなければ線型回帰モデルで予測）
- 3) 収縮期血圧カテゴリ（5水準の順序アウトカム、直前及び2時点前の値を利用）
- 4) 総コレステロールカテゴリ（5水準の順序アウトカム、直前及び2時点前の値を利用）
- 5) CVD (cardiovascular disease；心血管疾患) 診断有無フラグ

ベースライン時の時間非依存性共変量による効果修飾も検討した。なお、マクロでは情報の無い打ち切りを前提として解析している。この前提の妥当性確認のため、時間依存性共変量とアウトカムそれぞれについて、観察されたデータとモデルから生成されたデータを比較した。また、感度分析として、時間依存性共変量の指定順序、ならびにその他の時間依存性共変量（糖尿病、がん、及び高血圧治療）を追加した際の影響も検討した。

【結果】

モデルから生成された natural course での時間依存性共変量とアウトカムの推定値は、観察されたデータと整合していた（原著 Online resource Fig. 2 a-e）。図 6-1は、体重について出力されたものである。

図 6-1 体重の観察データ（ドット）と生成データ（95%信頼区間ヒゲ）の比較（原著 Online resource Fig. 2 c）



また、「20年後の1972年の体重」は、「禁煙」下で75.2kg (73.5, 76.6), 「20本/日継続」下で70.2kg (68.7, 71.8)となった (表 6-1). すなわち、「禁煙」の実現により、「20本/日継続」に比し、5.1kg (3.1, 6.6)の体重増加が見込まれる、と解釈する。

表 6-1 各喫煙状態下での20年後の体重（原著 Table 2の改変引用）

喫煙状態	20年後の体重 (kg(95%CI))	20年後の体重増加の戦略間差 (kg(95%CI))
禁煙	75.2 (73.5, 76.6)	—
5本/日継続	73.4 (71.9, 74.6)	1.8 (0.8, 2.8)
10本/日継続	71.9 (70.3, 73.4)	3.3 (1.7, 4.6)
15本/日継続	70.8 (69.3, 72.4)	4.4 (2.5, 5.8)
20本/日継続	70.2 (68.7, 71.8)	5.1 (3.1, 6.6)

感度分析にて質的に異なる結果は認められなかった（時間依存性共変量の指定順序：原著 Online resource Table 2, 時間依存性共変量追加（糖尿病, がん, 及び高血圧治療）の影響：原著 Online resource Table 2）.

【考察】

parametric g-formula の適用による追加情報として、既存の観察研究では部分集団内の例数が少なく推定できなかった20年後の推定値や、効果修飾の影響を得ることが出来た。

本論文の限界としては、一般の観察研究と同様の未測定交絡因子の存在可能性等に加えて、既存データが1952-1972年であるため集団の背景因子の分布が異なること、禁煙達成の複数の理由（ニコチン置換療法やカウンセリングプログラム）とその体重増加への影響を区別無く捉えていること、が挙げられた。

6.1.2 SAS プログラム概要

本節では, Jain et al. (2012) の online resource fig. 1の SAS マクロの実行プログラムを改変引用し, 実行方法・内容を説明する. 改変引用は, 太字化, コメント追加と改行である.

6.1.2.1 介入定義 (マクロ変数 `intervX` による定義)

以下, 介入1では, `inttype1=2`で介入を最大値以下に抑えることを宣言し, `intmax1`でその最大値を0と指定している. 介入2では, `inttype1=1`で介入を静的とすることを宣言し, `intvalue1`でその値を20と指定している.

```

**INTERV Calls;

%let interv1 =
intno = 1,
intlabel = 'Smoking cessation',
nintvar = 1,
intvar1 = cig,
inttype1 = 2,                                /*介入に最大値を設ける指定*/
intmax1 = 0,                                /*介入の最大値を0に規定*/
inttimes1 = 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10,
intpr1 = 1;

%let interv2 =
intno = 2,
intlabel = 'Smoke 20 cigarettes per day',
nintvar = 1,
intvar1 = cig,
inttype1 = 1,                                /*静的な介入を指定*/
intvalue1 = 20,                             /*介入の値を20に規定*/
inttimes1 = 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10,
intpr1 = 1;

```

6.1.2.2 基本設定 (マクロ `GFORMULA` 前半)

追跡最終時点での連続型アウトカムとして体重を利用する.

```

**GFORMULA Call;
title 'GFORMULA SAMPLE';
%gformula (
data = mylib.data,
id = pid,

```

```

time = exam,
timeptype = concat,
timeknots = 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10,
timeinc = 1,
timepoints = 11,
interval = 1,
outc= weight, /*連続型アウトカム：体重*/
outctype=conteofu, /*追跡最終時点での連続型アウトカム*/
censdead = censdead,
simcensdead = 0,
censlost = censlost,

```

6.1.2.3 時間非依存性共変量指定(マクロ GFORMULA 内の fixedcov パラメータ)

ここでは、単純に全てのベースラインでの時間非依存性共変量が列挙されている。

```

fixedcov = sex age_0 age2_0 height_0 edu2 edu3 edu4 edu5 edu6 edu7 work2 work3 work4
work5 work6 work7 marital1 marital2 lagwtcat1 lagwtcat2 lagwtcat3 lagwtcat4
cig_0 cig2_0 cig3_0 syscat1 syscat2 syscat3 syscat4 tccat1 tccat2 tccat3 tccat4,

```

6.1.2.4 時間依存性共変量指定 (マクロ GFORMULA 内)

以下の5つの時間依存性共変量を用いている。

- 1) 体重は、連続型変数として生成され、共変量としては直前及び 2 時点前のカテゴリカルデータとして用いられる (knots が 4 つ指定されているため 5 水準のカテゴリカルデータとなる)
- 2) 喫煙本数は、喫煙有無と喫煙本数の 2 段階で生成され、共変量としては直前の値を 3 次多項式として用いられる
- 3) 収縮期血圧は、5 段階順序データとして生成され、共変量としては直前及び 2 時点前のカテゴリカルデータとして用いられる
- 4) 総コレステロールは、5 段階順序データとして生成され、共変量としては直近の値をカテゴリカルデータとして用いられる (時点 9 ではデータ取得されていない)
- 5) CVD は、二値アウトカムとして生成され、共変量としては診断時以降不可逆に進行する状態を表す二値フラグとして利用される

```

ncov= 5,
cov1= lagweight, cov1otype= 3, cov1ptype= lag2cat, cov1knots = 57.6 64.7 72 80.6,
cov2= cig, cov2otype=4, cov2class = cig_11, cov2ptype= skpcub, cov2skip= 1 3,
cov3= syscat, cov3otype= 5, cov3ptype= lag2cat, cov3knots = 1 2 3 4,
cov4= tccat, cov4otype=5, cov4ptype= skpcat, cov4skip= 9, cov4knots = 1 2 3 4,
cov5= cvd, cov5otype= 2, cov5ptype = tsswitch1,

```

6.1.2.5 オプション設定 (マクロ GFORMULA 後半)

Simulation 実施と simulation で用いたモデルの妥当性確認のための最低限のオプションが指定されている。各指定の説明は5.2.4.5節を参考のこと。

```

outputs=yes,
seed= 9458,          /*simulation 再現性のためのシード値指定*/
nsimul= 10000,      /*各介入下で Monte-Carlo シミュレーションで生成される被験者数*/
nsamples =500,      /*bootstrap 信頼区間生成のための試行回数*/
numint=2,
refint=2,
rungraphs=1
);

```

6.2 事例2 : parametric g-formula による時間依存性動的治療レジメンの治療効果推定 (Zhang et al. 2018)

6.2.1 研究概要

【原著論文書誌】 Zhang, Y., Young, J. G., Thamer, M., and Hernán, M. A. (2018). Comparing the Effectiveness of Dynamic Treatment Strategies Using Electronic Health Records: An Application of the Parametric g-Formula to Anemia Management Strategies, *Health services research*, **53**, 1900-1918.

医療情報データである US Renal Data System を用いて、2006-2010年の間で外来透析を受けている末期腎不全患者を対象に、動的治療レジメン「血清ヘマトクリット値をある特定の目標範囲に維持することを基準としたエリスロポエチン (EPO) 投与量調整戦略」の、18ヶ月後の死亡イベント及び心筋梗塞への影響を検討した。動的治療レジメンとして以下の3つを設定し、parametric g-formula を用いて推定した。

- 1) 低ヘマトクリット：目標値を 30-33%とし、超えたら EPO15%減、下回ったら EPO15%増
- 2) 中ヘマトクリット：目標値を 33-36%とし、超えたら EPO15%減、下回ったら EPO15%増
- 3) 高ヘマトクリット：目標値を 36-39%とし、超えたら EPO15%減、下回ったら EPO15%増

5.2.3節のアルゴリズムに従い、パラメトリックモデルを作成してから、各介入で実観測データ数と同数の被験者データを発生し推定値を求め、500回の bootstrap 標本により信頼区間を構成した。

時間非依存性共変量として、性別、年齢、人種、透析期間、原因疾患、並存疾患の有無（高血圧、糖尿病、…）、ベースラインヘマトクリット値、ベースライン EPO 投与量、入院期間、米国内地域、透析チェーンのメンバーシップ、データベース登録開始年を用いた（注：各変数の型や測定時点の詳細は原著 eTable 2A を参照されたい）。

時間依存性共変量としては、次の3つを利用した；（各変数の型や測定時点の詳細は表 6-2を参照されたい）。

- 1) 入院期間

- 2) EPO 投与量 (2 段階予測 ; ①logistic 回帰で投与有無を予測, ②投与者のみ線形回帰で対数投与量を予測)
- 3) ヘマトクリット値

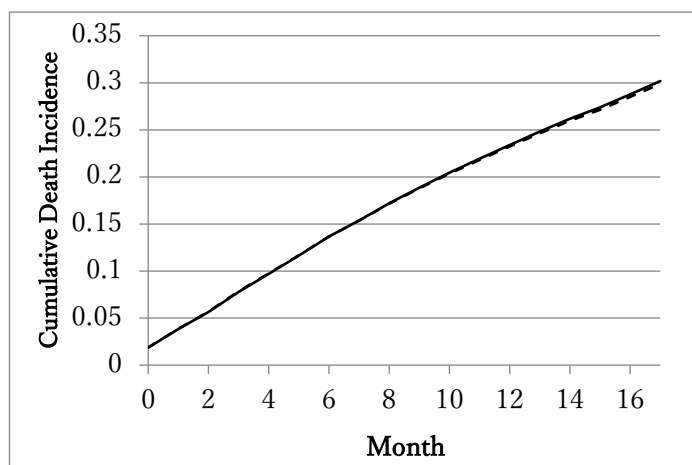
表 6-2 時間依存性共変量の予測と説明変数としての利用方法の詳細 (原著 eTable 2B の引用)

時間依存性 共変量	モデル (分布の仮定)	変数名	共変量履歴としての利用方法		カテゴリ閾値 /spline ノット
			型	利用時点	
入院期間	ネステッド logistic	inpdayscat	3水準	直前及び2時点前	0, 1-4 days, ≥5 days
EPO 投与量	①logistic (2 値) ②対数線型 モデル (正規 分布)	doseperadmin	3次スプライン (9ノット)	直前及び2時点前	50, 200, 500, 1500, 3000, 4500, 6000, 9000, 12000, 15000
ヘマトクリット (%)	線形回帰 (正規分布)	hctcf	3次スプライン (5ノット)	直前及び2時点前	27, 30, 33, 36, 39

【結果】

モデルから生成された natural course での累積死亡率の推定値は、観察されたデータと整合していた (図 6-2)。

図 6-2 累積死亡率の観察データ (実線) と生成データ (破線) の比較 (原著 Appendix eFigure 1の引用)



3つの治療レジメンでの18ヶ月後の累積死亡率は、以下の表に示されている。参照群を「低ヘマトクリット戦略」とすると、「高ヘマトクリット戦略」の「低ヘマトクリット戦略」に対する死亡イベントのリスク比及びリスク差とそれぞれの95%信頼区間は、1.17 (1.16, 1.18)及び4.63 (4.42, 4.91)となった (表 6-3)。

表 6-3 各治療レジメンでの死亡・心筋梗塞のリスク／リスク比／リスク差（原著 table 3の引用）

Outcome	Treatment Strategy*	18-month			Risk		
		Risk (%)	Risk Ratio	95% CI	Difference (%)	95% CI	
Death*	High hematocrit	32.1	1.17	1.16 1.18	4.63	4.42 4.91	
	Mid hematocrit	29.3	1.06	1.06 1.07	1.77	1.65 1.92	
	Low hematocrit	27.5	1 (ref.)		1 (ref)		
Death or MI†	High hematocrit	35.1	1.15	1.14 1.16	4.60	4.35 4.83	
	Mid hematocrit	32.3	1.06	1.05 1.06	1.76	1.62 1.89	
	Low hematocrit	30.5	1 (ref)		1 (ref)		

*41,970 deaths; 18-month risk of death: 30.2% (observed), 29.9% (simulated).

†46,014 composite events of death and MI: 18-month risk of death: 33.1% (observed), 32.9% (simulated).

CI, confidence interval.

感度分析にて質的に異なる結果は認められなかった（例：時間依存性共変量追加（鉄の投与量，透析回数），ヘマトクリット値の欠測の取り扱い（10%増量／10%減量），共変量履歴の使用範囲（3時点前まで），スプライン関数のノット数，時間依存性共変量の指定順序）。

【考察】

本研究は，大規模保険者データベースへの parametric g-formula の初めての適用事例である。既存研究で実施されてきた観測ヘマトクリットに基づく比較ではなく，本来実施したい仮想的な試験プロトコルを想定し，EPO 投与戦略を直接的に比較した。

本論文の限界としては，一般の観察研究と同様に未測定交絡因子の存在の可能性等がある。種々の感度分析から結果の頑健性を確認した。さらに他の g-methods を用いて結果の頑健性を高めることを推奨する。例えば，著者らは IPW を用いて EPO 投与戦略を比較する研究を既に実施している。IPW は，parametric g-formula に比べ少ない仮定で解析可能であり，g-null paradox（注：3.2.1節を参照されたい）の影響も受けない。しかし，既に先行研究により戦略間に違いが示唆されている本研究の状況では g-null paradox は重要な懸念とは捉えずに，動的治療レジメンの比較において parametric g-formula が IPW に優る以下の長所に目を向けるべきである。

第一に，parametric g-formula は，より柔軟な治療レジメンの適応が可能である。著者らが過去に IPW を用いた試験では，EPO 増量は「10~25%の間」，EPO 維持は「-10~10%の間」と規定するにとどまり，実臨床への適用にはそぐわなかった（個人の用量調整が分布からランダムに選ばれる「ランダムな動的治療レジメン」の効果としての解釈）。対照的に，parametric g-formula では個人に固定用量（今回の例では，目標値を超えたら EPO「15%減」，下回ったら EPO「15%増」）を与えることが可能となり，実臨床を反映するとみなせる（「決定論的な動的治療レジメン」の効果として解釈可能）。第二に，治療が連続的に定義される場合もしくは稀な治療水準が存在する場合，IPW 推定値は不安定となる。

6.2.2 SAS プログラム概要

本節では、Zhang et al. (2018) の eText 2及び3の SAS マクロの実行プログラム及びテクニカルノートを変更引用し、実行方法・内容を説明する。変更引用は、主にコメント追加と改行にとどまる。

以下は論文内でのサンプルプログラム冒頭の note とマクロ読み込みプログラムである。(注：bootstrap 信頼区間作成のための200回の繰り返しは、500回の誤記かと思われる。)

```
*SAS codes that use the SAS GFORMULA macro to estimate risk under 3 different anemia management
strategies among prevalent hemodialysis patients with cardiac disease (see main text) based on Monte-Carlo
simulations of size 159,625 and 95% CI's obtained via 200 bootstrap samples. Note that the intervention on
EPO dose calls a previously user defined macro (Rule 1);
*Details of codes are explained in the GFORMULA macro documentation located at
www.hsph.harvard.edu/causal/software.htm;

%include "gformula.sas";
options notes fullstimer mprint nofmterr ;
```

6.2.2.1 介入定義（マクロ変数 intervX による定義）

以下の引用箇所では、まず、マクロ rule1(lower, higher)を定義している。これは、介入定義のためのマクロ変数 intervX (X=1,2,3) 内で動的治療レジメンを簡便に指定するための工夫である。マクロ rule1(lower, higher)では、血清ヘマトクリット値が引数 lower よりも低ければ EPO 投与量を15%増量し、引数 higher よりも高ければ EPO 投与量を15%減量させる、という動的治療レジメンを指定している。

```
*****User-defined interventions (Rule 1: monthly EPO dose is increased exactly 15% when
hematocrit is below range, decreased exactly 15% when hematocrit is above range, and unchanged when
hematocrit is in range. Ranges for three hematocrit target strategies are: 30-33% (Low-hematocrit), 33-36%
(Mid-hematocrit), and 36-39% (High_hematocrit))*****;

%macro rule1 (lower, higher);
if sinpdayscat&k=1 then do;
    if shctcf&k<&lower then sdoseperadm&k=1.15*sdoseperadm&l;
    if shctcf&k>&higher then sdoseperadm&k=0.85*sdoseperadm&l;
    if &lower<=shctcf&k<=&higher then sdoseperadm&k=sdoseperadm&l;
end;
%mend;
```

以下では、3つの動的治療レジメンを指定している。1つ目の介入では、inttype1=-1でユーザー指定の介入戦略を用いることを宣言し、intusermacro1でその詳細として rule1(36.0, 39.0)を指定す

ることにより，血清ヘマトクリット値を36%以上39%以下の高値で維持するために EPO 投与量 `doseperadm` を調整する具体的な介入戦略を与えている．以降の治療レジメンも同様に `inttype1=-1` を指定し，`rule1`の引数を変更することで，それぞれの目標ヘマトクリット値を与えている．

```
*****;
*INTERV calls;

%let interv1=
  intno=1,
  intlabel='H-Hct Rule 1',
  nintvar=1,
  intvar1=doseperadm,
  inttype1=-1,                               /*ユーザー指定の介入を用いることを宣言*/
  inttimes1= 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17,
  intusermacro1=rule1(36.0, 39.0);         /*ユーザー指定の介入戦略を指定*/

%let interv2=
  intno=2,
  intlabel='M-Hct Rule 1',
  nintvar=1,
  intvar1=doseperadm,
  inttype1=-1,
  inttimes1= 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17,
  intusermacro1=rule1(33.0, 36.0);

%let interv3=
  intno=3,
  intlabel='L-Hct Rule 1',
  nintvar=1,
  intvar1=doseperadm,
  inttype1=-1,
  inttimes1= 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17,
  intusermacro1=rule1(30.0, 33.0);

*When EPO dose=0 (in this case hematocrit is missing), most recent hematocrit value was carried forward;
%create_vars;    /*本マクロの詳細は不明である*/
%macro carryforward; /*%gformula 内で carryforward 処理を実装するためのマクロ*/
shctcf&k=shctcf&l;
%mend;
```

```
*****;
```

6.2.2.2 基本設定（マクロ GFORMULA 前半）

アウトカムは死亡イベントである。時間依存性二値アウトカムを用いた追跡最終時点での累積割合を指定する。

```
*GFORMULA call;
%gformula (
data= epodata ,
  id=usrds_id,
  time=month,
  timepoints=18,
  interval=1,
  outc=death,          /*アウトカムは死亡イベント*/
  outctype=binsurv,    /*時間依存性二値アウトカムを用いた追跡最終時点での累積割合*/
  censlost=censor,
  simcensdead=0,
```

6.2.2.3 時間非依存性共変量指定（マクロ GFORMULA 内の fixedcov パラメータ）

ここでは、単純に全てのベースラインでの時間非依存性共変量が列挙されている。

```
fixedcov= race1 race2 primcause2 primcause3 primcause4 hypt diabetes pvd chf ihd mihis cabghis
ptcahis
region1 region2 region3
chaingrp2 chaingrp3 chaingrp4 chaingrp5
duration1 duration2 duration3 duration4
yearind
age1 age2 age3 age4
basedose1 basedose2 basedose3 basedose4
baseinpdays1 baseinpdays2 baseinpdays3 baseinpdays4
basehct1 basehct2 basehct3 basehct4 basehct5,
```

6.2.2.4 時間依存性共変量指定（マクロ GFORMULA 内）

以下の3つの時間依存性共変量を指定している。

- 1) 入院日数は、順序アウトカムとして生成され、共変量としては直前及び2時点前の値をカテゴリカルデータとして利用される（注：6.2.1 節内の表と比し、cov1knots=の指定が漏れていると思われる）

- 2) EPO 投与量は、投与有無と投与量の2段階で生成され、共変量としては直前及び2時点前の値をカテゴリカルデータとして利用される (knots が 10 個指定されているため 11 水準のカテゴリカルデータ)
- 3) ヘマトクリット値は、連続型アウトカムとして生成され、共変量としては直前及び2時点前の値を3次スプラインの形で利用される。US Renal Data System においては、EPO 非投与時点でヘマトクリット値が測定されていないため、LOCF (Last Observation Carried Forward) にて補完されている。

```

ncov=3,
timeptype=concat, timeknots=1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17,

cov1=inpdayscat, cov1otype=5, cov1ptype=lag2cat,
cov2=doseperadm, cov2otype=4, cov2ptype=lag2cat, cov2knots=50 200 500 1500 3000 4500 6000 9000
12000 15000,

cov3=hctcf, cov3otype=3, cov3ptype=lag2spl, cov3knots=27 30 33 36 39,

/*LOCF*/
cov3wherem=(doseperadm ne 0),           /*治療に基づいた共変量を生成する条件*/
cov3wherenosim=%nrstr(sdoseperadm&k=0), /*治療によらず固定値を与える条件*/
cov3nosimelsemacro=carryforward,       /*固定値の与え方*/

```

6.2.2.5 オプション設定 (マクロ GFORMULA 後半)

以下では、Simulation 結果ファイルの保存及び結果グラフ作成のためのオプションが指定されている。各指定の説明は5.2.4.5節及びマニュアルを参考のこと。

```

wherevars=doseperadm,

refint=3,
simuldata=mysim0,
print_cov_means=1,

survdata =pilot.mysurv_death_rule1,
covmeandata =pilot.mycovmean_death_rule1,
observed_surv=pilot.myobssurv_death_rule1,
betadata =pilot.betadata0a_death_rule1,
nsamples =500, /*bootstrap 信頼区間生成のための試行回数*/

numint=3,

```

```
rungraphs=1, title1=, title2=, title3=, titledata=, graphfile=rule1_death_200.pdf, tsize=1);
```

7. 付録

7.1 1.2節の設定における数値例

それぞれの変数を以下の通り設定で1,000,000例の乱数を発生させ、推定した.

- $A(0)$: 平均 0.5 のベルヌーイ分布
- $U(0)$: 平均 0.4 のベルヌーイ分布
- $U'(0)$: 平均 0.6 のベルヌーイ分布
- $L(1)$: 平均 $0.25 + 0.3A(0) - 0.2U(0) - 0.05A(0)U(0)$ のベルヌーイ分布
- $L'(1)$: 平均 $0.8 - 0.5A(0) + 0.2U(0) + 0.05A(0)U(0)$ のベルヌーイ分布
- $A(1)$: 平均 $0.4 - 0.3L(1) + 0.5L'(1) - 0.4L(1)L'(1)$ のベルヌーイ分布
- $Y(1)$: 平均 $25 - 5A(0) - 7.5A(1) - 2A(0)A(1) - 50U(0) + 30U'(0)$, 分散 0.2^2 の正規分布

このとき, 潜在アウトカムの期待値は $E[Y^{(a(0), a(1))}] = 25 - 5a(0) - 7.5a(1) - 2a(0)a(1) - 20 + 18$ となり, 各潜在アウトカムの期待値の真値が分かる.

8. 参考文献

- Cain, L., Robins, J., Lanoy, E., Logan, R., Costagliola, D. and Hernán, M. A. (2010). When to start treatment? A systematic approach to the comparison of dynamic regimes using observational data. *The international journal of biostatistics*, 6, 2.D
- Daniel, R. M., Cousens, S. N., De Stavola, B. L., Kenward, M. G., and Sterne, J. A. C. (2013). Methods for dealing with time-dependent confounding, *Statistics in medicine*, **32**, 1584-1618.
- Hernán, M. A. and Robins, J. M. (2020). Causal Inference: What If: Boca Raton: Chapman and Hall/CRC Press.
- ICH (2019). *Addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials: E9(R1)*, Step 4.
- Jain, P., Danaei, G., Robins, J. M., Manson, J. E., and Hernán, M. A. (2016). Smoking cessation and long-term weight gain in the Framingham Heart Study: an application of the parametric g-formula for a continuous outcome, *European journal of epidemiology*, **31**, 1223-1229.
- Logan, R. W., Young, J. G., Taubman, S., Chiu, Y. H., Lodi, S., Picciotto, S., Danaei, G., and Hernán, M. A. (2022). GFORMULA SAS MACRO version 4.0. https://github.com/CausalInference/GFORMULA-SAS/blob/master/gformula4_documentation.pdf (2022-07-20, date last accessed).
- McGrath, S., Young, J. G., and Hernán, M. A. (2022). Revisiting the g-null Paradox, *Epidemiology*, **33**, 114-120.
- Naimi, A. I., Cole, S. R., and Kennedy, E. H. (2017). An introduction to g methods, *International journal of epidemiology*, 46, 756-762.
- Page, J. H. (2005). *Doubly Robust Estimation: Structural Nested Cumulative Failure Time Models, Correction of the Diagnostic Likelihood Ratio for Verification Bias* (Doctoral dissertation, Harvard School of Public Health).
- Robins, J. (1986). A new approach to causal inference in mortality studies with a sustained exposure period — application to control of the healthy worker survivor effect. *Mathematical modelling*, **7**, 1393-1512.
- Robins, J. M. (1997). Causal inference from complex longitudinal data. In *Latent variable modeling and applications to causality* (pp. 69-117). Springer, New York, NY.
- Robins, J. M. (1994). Correcting for non-compliance in randomized trials using structural nested mean models. *Communications in Statistics-Theory and methods*, **23**, 2379-2412.
- Robins, J. M. and Hernán, M. A. (2008). Estimation of the causal effects of time-varying exposures. In: Fitzmaurice, G, Davidian, M, Verbeke, G. (eds). *Longitudinal data analysis*: New York: Chapman and Hall/CRC Press.
- Robins, J. M., Sued, M., Lei-Gomez, Q., and Rotnitzky, A. (2007). Comment: Performance of double-robust estimators when "inverse probability" weights are highly variable. *Statistical Science*, **22**, 544-559.
- Robins, J. M. and Wasserman, L. (1997). Estimation of effects of sequential treatments by reparameterizing directed acyclic graphs, *Proceedings of the Thirteenth conference on Uncertainty in artificial intelligence*. Providence. Rhode Island: Morgan Kaufmann Publishers Inc., 409-420.
- Scharfstein, D. O., Rotnitzky, A., and Robins, J. M. (1999). Adjusting for non-ignorable drop-out using

- semiparametric non-response models. *Journal of the American Statistical Association*, **94**, 1096–1120.
- Van Der Laan, M. J., Hubbard, A., and Jewell, N. P. (2007). Estimation of treatment effects in randomized trials with non-compliance and a dichotomous outcome. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, **69**, 463-482.
- Zhang, Y., Young, J. G., Thamer, M., and Hernán, M. A. (2018). Comparing the Effectiveness of Dynamic Treatment Strategies Using Electronic Health Records: An Application of the Parametric g-Formula to Anemia Management Strategies, *Health services research*, **53**, 1900-1918.

執筆者・タスクフォースメンバー

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会

2021年度タスクフォース4 / 2022年度継続タスクフォース4 Estimand の実装

因果推論による時間依存性治療の推定 サブチーム

【サブチームメンバー（本稿執筆者）】

尾崎 凌斗	中外製薬株式会社	担当：1章, 2.1節, 3.1節, 7.1節
中西 豊支	興和株式会社	担当：2.2節
寺田 亘	アステラス製薬株式会社	担当：3.2.1節, 3.3.1節
手島 梨恵	ノバルティスファーマ株式会社	担当：3.2.2節, 3.3.2節
作井 将	武田薬品工業株式会社	担当：3.2.3節, 3.3.3節
竹ノ内 一雅	日本イーライリリー株式会社	担当：4章
土川 克	ゼリア新薬工業株式会社	担当：5章, 6章

【サブチームリーダー】

尾崎 凌斗	中外製薬株式会社
-------	----------

【タスクフォースリーダー，推進委員】

土川 克	ゼリア新薬工業株式会社
------	-------------

【担当副部長】

菅波 秀規	興和株式会社
土屋 悟	住友ファーマ株式会社