

【日本製薬工業協会シンポジウム】 ICH-E9(R1)を理解するための因果推論シンポジウム

セクション 2: 因果推論 G-estimation



2021年3月19日

医薬品評価委員会 データサイエンス部会 KT1

因果推論サブチーム

○大正製薬株式会社

ゼリア新薬工業株式会社

山崎 広徳

土川 克

➤ 本演題は以下を参考に作成しています。

- Hernán MA, Robins JM (2020). Causal Inference: What If. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC. Chapter 14.

- <https://www.hsph.harvard.edu/miguel-hernan/causal-inference-book/>
(last access date 23-MAR-2021)

➤ 使用したNHEFS data及びプログラムは以下に公開されています。

- https://cdn1.sph.harvard.edu/wp-content/uploads/sites/1268/2012/10/nhefs_sas.zip

- https://cdn1.sph.harvard.edu/wp-content/uploads/sites/1268/2019/01/sas_part2.zip

(last access date 23-MAR-2021)

- G-estimationを理解する
 - 利用するモデル・必要な仮定を理解する
 - 条件付き交換可能性 (conditional exchangeability)
 - 構造ネストモデル (structural nested model)
 - 上記の下, 因果効果の推定の考え方を理解する
- G-estimationの実装方法の紹介 (SASプログラム)

G-estimationの特徴

➤ ”一般化 (generalized)”した方法で, 処置 (経時変化する処置を含む) の因果効果(causal effect)を推定する方法

- IPW, Standardization

- **構造ネストモデルを伴うG-estimation**

ただし, 経時変化する処置に対する具体的な解析は本シンポジウムの範囲外 ([Hernan, Robins 2020]のPart 3で扱われています)

➤ モデルを使用しない場合 (共変量やカテゴリが少)

- IPW, Standardizationを利用可能

➤ モデルを使用する場合

- IPW: 治療 $\Pr[A=a|L]$ をモデル化

- Standardization: アウトカム $E[Y|A=a, L=l]$ をモデル化

- **G-estimation: 構造ネストモデルを伴う推定方法**

A: Treatment

L: Covariates

- G-estimationの準備
 - 交換可能性 (Exchangeability)
 - 構造ネストモデル (Structural nested model)
 - Rank preservation
- G-estimationの実装方法の紹介
 - Grid search (1パラメータの場合)
 - パラメータ推定
 - SASプログラム
 - Closed form (線形モデル, 1・複数パラメータの場合)
 - Effect modification
 - パラメータ推定
 - SASプログラム
- まとめ

G-estimationの準備①

交換可能性 (EXCHANGEABILITY)

- 両群は交換可能 (exchangeable)
 - 潜在反応 Y^a と治療 A が確率的に独立
 - 潜在的に生じる反応と治療に関係なし
 - $E(Y^a | A = 1) = E(Y^a | A = 0) = E(Y^a)$ が成立
- ランダム化により平均的に保証される
→ 因果効果の正しい推定に寄与

➤ 条件付き交換可能性

- 交絡因子 L で条件づければ, L の条件付き潜在反応 Y^a と治療 A が確率的に独立
- 交絡の調整で目標としているもの
- 仮定: 未知または未測定 of 交絡因子はなし

交換可能性成立を因果効果推定へ利用

- 一貫性 (consistency) の下で $Y=Y^a$ として、無処置下の潜在反応を観察出来たとし、処置 A に対して以下のロジスティック回帰モデルを仮定する

$$\text{logit Pr} [A = 1 | Y^a, L] = \alpha_0 + \alpha_1 Y^a + \alpha_2 L$$

- このとき、**条件付き交換可能性が成立すれば、 α_1 の推定値は0**
 - なぜなら、 L の条件付きの下で Y^a と A は独立である
 - G-estimationでは、この性質を用いる

G-estimationの準備②

構造ネストモデル (STRUCTURAL NESTED MODEL)

SM, SNMM①

- 処置AがYに与える因果効果に興味があるとき, 以下の structural model (SM) で表現できる.

$$E[Y^{a=1}|L] - E[Y^{a=0}|L] = E[Y^{a=1} - Y^{a=0}|L]$$

- 仮にLの水準間で因果効果に違いが無ければ, 各水準で一定の平均因果効果 (average causal effect) と考える. (集団全体の平均因果効果でもある)

$$E[Y^{a=1} - Y^{a=0}|L] = \beta_1$$

- 条件付き因果効果は, 以下の様にパラメータを追加します.

$$E[Y^a - Y^{a=0}|L] = \beta_1 a$$

SM, SNMM②

- Lの水準間で因果効果に違いがあるならば, AとLの交互作用項を追加しないと, 正しい因果効果の推定値が得られない.

$$E[Y^a - Y^{a=0} | L] = \beta_1 a + \beta_2 a L$$

- また, 条件付き交換可能性の下では, Y^a とAが独立なので, 以下の通り表すことができる.

$$\text{上の式の左辺} = E[Y^a - Y^{a=0} | A = a, L] = \beta_1 a + \beta_2 a L$$

- このmodel式を構造ネスト平均モデル (structural nested mean models, SNMM)と呼ぶ
- なお経時変化する処置の場合に, このモデルは「ネスト」する[Robins and Tsiatis (1991)].
- このmodel式から, β_1 と β_2 をG-estimationにより推定する.

SNMM vs. MSM (Marginal structural model)

- 周辺構造モデル (MSM) は以下の通りであった.

$$E[Y^a | L] = \beta_0 + \beta_1 a + \beta_2 aL + \beta_3 L$$

- SNMM は以下の通りである.

$$E[Y^a - Y^{a=0} | L] = \beta_1 a + \beta_2 aL$$

- 違いは, MSM に比較してより少ない仮定しかおいておらず, モデルの誤特定に対してよりロバストである

- SMNM はセミパラメトリックモデルであり, 以下の項は含まれない.
(無処置における項は必要ない)

$$\beta_0 + \beta_3 l = E[Y^{a=0} | L = l]$$

- 処置との交互作用にならない部分を特定する必要が無い

Administrative censoringがある場合

- Administrative censoringがある場合, censorとuncensorに条件付き交換可能性を仮定すれば, SNMMは以下の通りである.

$$E[Y^{a,c=0} - Y^{a=0,c=0} | A = a, L] = \beta_1 a + \beta_2 aL$$

- IPWでは交絡因子とadministrative censoringによるselection biasを調整可能である. ([Hernan and Robins, 2020]12.6参照)
- 他方, G-estimationは交絡因子のみ調整できる.
 - まず, IPWを用いて疑似集団 (pseudo population) を作成してselection biasを調整する.
 - 疑似集団内でG-estimationを実施する.

G-estimationの準備③

RANK PRESERVATION

□ 参照したNHEFS dataは以下に公開されています。

https://cdn1.sph.harvard.edu/wp-content/uploads/sites/1268/2012/10/nhefs_sas.zip

Rank for 観測値 (Observed)

Subject	A	Y	Rank
23522	0	48.5	1
6928	1	47.5	2
▪		▪	▪
▪		▪	▪
▪		▪	▪
23321	0	- 41.3	1566

- 体重変化を示す値Yに従ってランク付けした
 - 例えば23522は以下の様に体重増加した症例である.
71.21kg (1971年)⇒119.74kg (1982年)

Rank for 潜在反応 (counterfactuals)

Subject	A	$Y^{a=1}$		$Y^{a=0}$	
		$Y^{a=1}$	Rank	$Y^{a=0}$	Rank
23522	0	??	??	48.5	1
6928	1	47.5	2	??	??
▪		▪	▪		▪
▪		▪	▪		▪
▪		▪	▪		▪
23321	0	??	??	- 41.3	1566

- $Y^{a=1}$ と $Y^{a=0}$ で「別々にRank」付け (観測値のRankではない) .

➤ 潜在反応のRankが同じ

Subject	A	$Y^{a=1}$		$Y^{a=0}$	
		$Y^{a=1}$	Rank	$Y^{a=0}$	Rank
23522	0	XX	<u>1</u>	48.5	1
6928	1	47.5	2	XX	<u>2</u>
▪		▪	▪	▪	▪
▪		▪	▪	▪	▪
▪		▪	▪	▪	▪
23321	0	XX	<u>1566</u>	- 41.3	1566

■ Rank preservationが成立しているという.

Additive Rank preservation

➤ 全ての被験者で処置効果 ($Y^{a=1} - Y^{a=0}$) が同じ

Subject	$Y^{a=1}$		$Y^{a=0}$		$Y^{a=1} - Y^{a=0}$
	$Y^{a=1}$	Rank	$Y^{a=0}$	Rank	
23522	<u>51.5</u>	<u>1</u>	48.5	1	3
6928	47.5	<u>2</u>	<u>44.5</u>	<u>2</u>	3
▪	▪	▪	▪	▪	▪
▪	▪	▪	▪	▪	▪
▪	▪	▪	▪	▪	▪
23321	<u>-38.3</u>	<u>Last</u>	-41.3	Last	3

■ Rankも同じ.

■ Additive Rank preservationが成立しているという.

Additive **conditional** rank preservation

➤ Lが同じ値を持つ全ての被験者で処置効果が同一

■ 異なるLでは, 因果効果が異なっても良い

L	Subject	$Y^{a=1}$		$Y^{a=0}$		$Y^{a=1} - Y^{a=0} L$
		$Y^{a=1}$	Rank	$Y^{a=0}$	Rank	
0	23522	<u>51.5</u>	<u>1</u>	48.5	1	3
0	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
0	23321	<u>-38.3</u>	<u>Last</u>	-41.3	Last	3
1	6928	47.5	1	<u>43.5</u>	<u>1</u>	4
1	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
1	11111	<u>-40.0</u>	<u>Last</u>	-44.0	Last	4

■ Additive conditional rank preservationが成立という。

➤ Unconditionalモデルの場合（1パラメータ）

- Lの値によらず全ての被験者で処置効果が同一

$$Y_i^a - Y_i^{a=0} = \psi_1 a \text{ for all subjects } i$$

➤ Conditionalモデルの場合（2パラメータ）

- 同一のLの値を持つ全ての被験者で処置効果が同一

$$Y_i^a - Y_i^{a=0} = \psi_1 a + \psi_2 a L_i \text{ for all subjects } i$$

- 異なるLでは、因果効果が異なっても良い

- $\psi_1 a + \psi_2 a l$ for $L = l$
- $\psi_1 a + \psi_2 a l'$ for $L = l'$

Rank preservationの意義 (unconditionalの場合)

➤ Additive rank preserving structural modelを仮定すると,

- $Y_i^a - Y_i^{a=0} = \psi_1 a$ for all subjects i
- $Y^{a=0} = Y^a - \psi_1 a$
 - $Y^{a=0} = Y^{a=1} - \psi_1$ for subject with $a = 1$
 - $Y^{a=0} = Y^{a=0}$ for subject with $a = 0$
- 一貫性より, $Y^{a=0} = Y - \psi_1 A$
 - $Y^{a=0} = Y - \psi_1$ for subject with $a = 1$
 - $Y^{a=0} = Y$ for subject with $a = 0$

➤ つまり, 全被験者の $Y^{a=0}$ を明示可能

➤ Rank preservationの仮定

- 成立することは尤もらしくなく、本仮定を前提とする因果推論の解析手法は一般的に使用すべきではない [Hernan, Robins 2020]
- 本仮定の方が、G-estimationの理解しやすいため導入した
 - G-estimationは、rank preservationの仮定の成立によらない
- なお、「Question and answer on adjustment for cross-over in estimating effects in oncology trials」では、rank preserving structural failure time (RPSFT)が紹介されています [EMA]

G-estimation: grid search: 1パラメータの場合

パラメータ推定

G-estimationの考え方①

- Additive rank preserving structural modelを仮定すると、全被験者の潜在反応を明示できる。
 - $Y^{a=0} = Y - \psi_1$ for subject with $a = 1$
 - $Y^{a=0} = Y$ for subject with $a = 0$

Subject	A	$Y^{a=1}$		$Y^{a=0}$		$Y^{a=1} - Y^{a=0}$
		$Y^{a=1}$	Rank	$Y^{a=0}$	Rank	
23522	0	<u>XX</u>	<u>1</u>	48.5	1	Δ
6928	1	47.5	<u>2</u>	<u>$47.5 - \Delta$</u>	<u>2</u>	Δ
⋮		⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
23321	0	<u>XX</u>	<u>1566</u>	- 41.3	1566	Δ

G-estimationの考え方②

➤ ψ_1 をどのように推定するか

- ①潜在反応 $Y^{a=0}$ をモデル化 $H(\psi^+) = Y - \psi^+ A$ すると, ψ^+ の中から正しい ψ_1 を選ぶことと, 正しい潜在反応 $H(\psi^+)$ を選ぶことは等価となる
- ② $\psi^+ = \psi_1$ を代入すると, $H(\psi^+) = Y^{a=0}$. 以下のロジスティックモデルも正しいとする.

$$\text{logit Pr}[A = 1|H(\psi^+), L] = \alpha_0 + \alpha_1 H(\psi^+) + \alpha_2 L$$

➤ ψ^+ を少しずつ変えて, ロジスティック回帰を繰り返し, $\alpha_1 = 0$ となった時の ψ^+ が, g-estimate $\widehat{\psi}_1$

- grid search
- 条件付き交換可能性より, $\text{Pr}(A = 1|L, Y^a)$ は Y^a に依存しない
- $\text{logit Pr}(A = 1|L, Y^a) = \alpha_0 + \alpha_1 Y^a + \alpha_2 L$ が正しいモデルであるなら, $\alpha_1 = 0$ となる

- ψ_1 の推定値の95%信頼区間は, $\alpha_1=0$ の検定でp値が0.05を上回った ψ^+ のセット

- 留意点 : Selection bias の考慮のためにIPW推定値を用いたことを考慮する
 - ロバスト分散の利用
 - 大標本では保守的な信頼区間を構成する
 - Bootstrapping の利用
 - 信頼区間は非保守的となり, ロバスト分散を用いたものより狭くなる
 - 計算量が増える

Rank preservation vs. non rank preservation

- ψ_1 に対するG-estimationアルゴリズムは, 下記モデルが正しく特定されていれば, SNMMの β_1 の一致推定値を与える
 - $\text{logit Pr}[A = 1|H(\psi^+), L]$
 - $H(\psi^+)$

- 「Rank preservationについての注意」で述べたが, 構造ネスト平均モデルでは, rank preservingの仮定の成否によらない

- すなわち, 構造ネスト平均モデルでは,
 - 全被験者で $H(\beta_1) = Y^{a=0}$ である必要はない
 - $H(\beta_1)$ と $Y^{a=0}$ が, 同一の条件付き平均値を持つことのみを必要としている

G-estimation : grid search : 1パラメータの場合

SASプログラム

- 使用したNHEFS data及びプログラムは以下に公開されています。
 - https://cdn1.sph.harvard.edu/wp-content/uploads/sites/1268/2012/10/nhefs_sas.zip
 - https://cdn1.sph.harvard.edu/wp-content/uploads/sites/1268/2019/01/sas_part2.zip

プログラム① censoringの調整用重みw_cの算出

```
proc logistic data=解析データセット名;  
  class 変数名;  
  model [Censor変数] = 変数名;  
  output out=結果データセット名  
         p= [Censor確率の推定値変数];  
  
run;  
data 解析データセット名A;  
merge 解析データセット名 結果データセット名;  
by キー変数名;  
if [Censor変数] = <打ち切り無の水準値 >;  
w_c = 1 / [Censor確率の推定値変数];  
run;
```

[Hernán & Robins (2020).
Chapter 14, Program14.1]

➤ Selection bias調整用重みw_cを算出

- 打ち切り例はCensor確率の算出にしか寄与しない

プログラム② G-estimation by grid search

```
%macro gest_gsearch;  
%do loop=200 %to 500 %by 10; ①  
%let psi=%eval(&loop)/100;  
  
data 解析データセット名B; set 解析データセット名A;  
Hpsi = [体重変化変数]-&psi* [喫煙有無変数];  
run;  
proc genmod data 解析データセット名A;  $H(\psi^+) = Y - \psi^+ A$   
class 変数名; 重みw_cの利用  
weight w_c;  
model [喫煙有無変数] = 変数名 Hpsi / dist = bin link = logit;  
 $\text{logit Pr}[A = 1 | H(\psi^+), L] = \alpha_0 + \alpha_1 H(\psi^+) + \alpha_2 L$   
  
repeated subject = [被験者変数] / type = ind;  
run;quit;  
%end;  
%mend;
```

[Hernán & Robins (2020). Chapter 14, Program14.2]

ロバスト分散の利用

プログラム③ grid searchの結果と解釈

ψ^+	α_1	標準誤差	95%信頼区間		p値
2.5	0.0176	0.0086	0.0008	0.0344	0.0404
2.6	0.0157	0.0086	-0.0011	0.0326	0.0670
...					
3.3	0.0027	0.0088	-0.0145	0.0199	0.7552
3.4	0.0009	0.0088	-0.0164	0.0181	0.9221
3.5	-0.0010	0.0089	-0.0184	0.0164	0.9085
...					
4.4	-0.0182	0.0094	-0.0365	0.0001	0.0513
4.5	-0.0202	0.0094	-0.0386	-0.0017	0.0322

・禁煙した場合， α_1 が0に近い3.4～3.5kg体重が増加する。

G-estimation: closed form (線形モデル, 1・複数パラメータの場合)

EFFECT MODIFICATION

- V の水準によって平均因果効果が異なる場合, SNMMは以下の通り.

$$E[Y^a - Y^{a=0} | A = a, L] = \beta_1 a + \beta_2 aV$$

- 対応するrank preserving modelは以下の通り.

$$Y_i^a - Y_i^{a=0} = \psi_1 a + \psi_2 aV \text{ for all subjects}$$

- ロジスティック回帰モデルを用いて α_1, α_2 を推定.

$$\text{logit Pr}[A = 1 | H(\psi^+), L] = \alpha_0 + \alpha_1 H(\psi^+) + \alpha_2 H(\psi^+)V + \alpha_3 L$$

- $H(\psi^+)$ を以下の様に定義する.

$$H(\psi^+) = Y_i - \psi_1^+ A - \psi_2^+ AV$$

- $\alpha_1 = 0$ かつ $\alpha_2 = 0$ となる ψ_1^+, ψ_2^+ を探索する.

G-estimation: closed form (線形モデル, 複数パラメータの場合)

パラメータ推定

- パラメータ (ψ_1, ψ_2) の数が増加 (1つ→2つ)
 - 数値的に探索するのが更に大変！ (2次元)
- 一般に推定方程式は, closed formで表せず, ソフトウェアで実装可能な近似的方法で探索する.
 - SAS/IMLでは「Nelder-Mead simplex method」(NLPNMS Call)が利用出来, 推定方程式を微分出来ない場合が扱える.
([Hernan, Robins 2020] 17章参照)
- 推定方程式が線形モデルであれば, 解析的に計算可能 (closed form) .

G-estimation of structural nested mean models

➤ 例えば, 1-parameterのSNMMを考える.

$$\text{logit Pr}[A = 1|H(\psi^+), L] = \alpha_0 + \alpha_1 H(\psi^+) + \alpha_2 L$$

■ score testを考えると, 下記の推定方程式を得る.

$$\sum_{i=1}^N I[C_i = 0] W_i^C H_i(\psi^+) (A_i - E[A|L_i]) = 0$$

■ $I[C_i = 0]W_i^C$ はデータから推定出来る.

■ 特に $H_i(\psi^+) = Y_i - \psi^+ A_i$ とした場合, 残りはclosed form (解析的に解ける).

$$\widehat{\psi}_1 = \sum_{i=1}^N I[C_i = 0] W_i^C \underline{Y_i (A_i - E[A|L_i])} / \sum_{i=1}^N I[C_i = 0] W_i^C \underline{A_i (A_i - E[A|L_i])}$$

■ 関数 $H_i(\psi^+)$ の選択は効率性に影響する. [Robins (1994)]

G-estimation: closed form (線形モデル, 1・複数パラメータの場合)

SASプログラム

- 使用したNHEFS data及びプログラムは以下に公開されています。
 - https://cdn1.sph.harvard.edu/wp-content/uploads/sites/1268/2012/10/nhefs_sas.zip
 - https://cdn1.sph.harvard.edu/wp-content/uploads/sites/1268/2019/01/sas_part2.zip

1パラメータの場合①

- 禁煙したことによる, 体重への影響を検討したい.
 - まずは, データから $E[A|L_i]$ を算出する.

$$\sum_{i=1}^N I[C_i = 0] W_i^C H_i(\psi^+)(A_i - E[A|L_i]) = 0$$

```
proc logistic data=解析データセット名 A descending;  
  class 変数名;  
  weight w_c;  
  model [喫煙有無変数] = 変数名;  
  output out=結果データセット名  
         p= [禁煙確率の推定値];  
run;
```

スライド28で算出した Selection bias 調整用重み w_c

1パラメータの場合②

➤ 1-parameter closed formの場合

$$\widehat{\psi}_1 = \sum_{i=1}^N I[C_i = 0] W_i^C Y_i (A_i - E[A|L_i]) / \sum_{i=1}^N I[C_i = 0] W_i^C A_i (A_i - E[A|L_i])$$

スライド28で算出したSelection bias調整用重みw_c

```
proc iml;
  use 結果データセット名;
  read all var {[喫煙有無変数] [禁煙確率の推定値] [体重変化変数] w_c};
  close [禁煙確率の推定値];
  [psi] = sum(w_c*[体重変化変数]*([喫煙有無変数]-[禁煙確率の推定値]))
    / sum(w_c*[喫煙有無変数]*([喫煙有無変数]-[禁煙確率の推定値]));
  create 結果データセット名A from [psi];
  append from [psi];
  close 結果データセット名A;
  print [psi];
quit;
```



psi
3.4458871

■ 禁煙した場合，体重が3.4kg増加する

2パラメータの場合

➤ Vの水準によって因果効果が異なる場合を想定.

■ Vは1日あたりのタバコの本数 (喫煙本数).

```
proc iml;
  use 結果データセット名;
  read all var {[入力変数指定(略)]};
  lhs = J(2,2,0); 配列指定(略);
  rhs = J(2,1,0); 配列指定(略);
  [psi] = t(solve(lhs, rhs));
  create 結果データセット名A from [psi];
  append from [psi];
  close 結果データセット名A;
  print [psi];
quit;
```

psi	
2.8594631	0.0300411

各パラメータに対するscore testの推定方程式を連立方程式として、配列lhs (2行2列)と配列rhs (2行1列)で指定し、solve関数で計算

※配列の指定等の詳細は、[Hernan, Robins 2020]の14章参照

■ 元々のタバコが0本で禁煙すると、体重が2.86kg増える。
また、タバコが1本増えると、体重が0.03kg増える。

[Hernán & Robins (2020). Chapter 14, Program14.3]

- G-estimationの考え方を理解した
 - 未知の ψ_1 の探索を, 潜在反応 $H(\psi^+)$ の探索で代用
 - 以下が正しい場合, 処置Aを結果変数としたlogisticモデルの $H(\psi^+)$ のパラメータ推定値は0となる
 - Structural nested mean modelを想定
 - Conditional exchangeabilityを仮定
- G-estimationの解析方法を理解した
 - Grid search
 - 線形モデルでは解析的に解ける
- G-estimationのSASプログラムを理解した

- Robins JM, Tsiatis AA (1991). Correcting for on-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. *Communications in Statistics. –Theory and Methods* 1991; 20(8): 2609–2631.
- Robins JM. (1994). Correcting for non-compliance in randomized trials using structural nested mean models. *Communications in Statistics* 23:2379–2412.
- Hernán MA, Robins JM (2020). *Causal Inference: What If*. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC.
- Question and answer on adjustment for cross-over in estimating effects in oncology trials. EMA/845963/2018