



Drug Drug Interaction

藥物交互作用

AIA-st3 Team 11
ET083010 林珮琚
ET083025 曾奕盛
ET083037 蘇芳毅

Outline

- Motivation & Goal
- Data resource & Model mechanism
- Code review
- Presentation
- Encountered problems & further workings

Motivation

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use PROPRIETARY NAME safely and effectively. See full prescribing information for PROPRIETARY NAME.

PROPRIETARY NAME (nonproprietary name) dosage form, route of administration, controlled substance symbol
Initial U.S. Approval: YYYY

WARNING: TITLE OF WARNING

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Text (4)
- Text (5.x)

RECENT MAJOR CHANGES

Section Title, Subsection Title (x.x) M/YYYY
Section Title, Subsection Title (x.x) M/YYYY

INDICATIONS AND USAGE

PROPRIETARY NAME is a (Insert FDA established pharmacologic class text phrase) indicated for ... (1)

Limitations of Use
Text (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Text (2.x)
- Text (2.x)



而驗有限，因此 Galvus® 於此類特
IV 之雙重性心衰竭之臨床試驗經

治療前，包括水腫及腹瀉。見 3.2
發生率增加，但於長期研究中，腹瀉
於患者日常經驗中，則對其皮膚

乳劑補救之症或葡萄糖-半乳糖

用]
性症，因為 vildagliptin 不是 cyto-
抑制劑 CYP 450 的強效底物，故
用或底物藥物時應注意其交互作用，
是
臨床相關藥物交互作用。

藥物交互作用，然而，尚未在研

tin 合併使用
未進行研究。合併使用藥物交互作用試
驗後，並未顯示顯著性藥物交互作用。

作用，可能由於合併使用某些底
物 (如 lymphonimide) 所致。

的試驗中，曾顯示於短期試驗中具
未知，因為缺乏資料，故 Galvus®

試驗中顯示 vildagliptin 分泌於

併服後感到藥效的改善，請勿寫

，3.744 位患者每日服用 50 毫克
毫克每日一次 (QD) 的 vildagliptin，
分，1.520 位為接受 vildagliptin
每日 100 毫克，1.302 位患者則

時性，不需停藥，不良反應與平

條件中，患者通常無症狀，沒有發
在單一治療組增加治療的劑量
量上限 (ULN) (分為至少兩次劑量
50 毫克 vildagliptin 每日一次)，
分別為 0.2%、0.3% 和 0.2%，這
且與劑量無顯著相關。

合併使用血管收縮藥轉化酶和劑量
止藥劑，大多數事件皆為輕微且

輔助治療所發生的不良反應，
率列如下。依據其發生頻率高
為 < 1/100，不常見 (< 1/10,000)，
見 (< 1/10,000)，其不良反應發生

的臨床試驗中，在「每日 100
metformin」組，曾無任何不良反

100 毫克 vildagliptin 合併使用
metformin，無不良反應 (0.4%)，服用

治療合併使用 metformin」時，其
及安替劑分別為增加 0.2 公斤及減

metformin 時所發生的藥物不良反應 (N

常見	頭痛
常見	嘔吐
常見	身體疲倦
腸胃道異常	噁心
常見	噁心
代謝及營養異常	低血糖

長達 2 年以上的長期臨床試驗中，vildagliptin 合併使用 metformin 並未顯示出任何額外的安全性警訊或不良反應。
與 sulphonylurea 合併使用
在臨床試驗中，合併使用 vildagliptin 50 毫克 + sulphonylurea，整體因發生不良反應而退出試驗的比率在「vildagliptin 50 毫克 + sulphonylurea」組為 0.6%，而在「安替劑 + sulphonylurea」組為 0%。
在臨床試驗中，每日一次 vildagliptin 50 毫克合併使用 glimepiride 組，其低血糖發生率為 1.2%，而在「安替劑 + glimepiride」組為 0.6%，服用 vildagliptin 組沒有發生嚴重的低血糖事件。
在臨床試驗中，當每日 50 毫克 vildagliptin 治療合併使用 glimepiride 時，其體重與基線相比，並未改變。(於 vildagliptin 及安替劑分別為減少 0.1 公斤及減少 0.4 公斤)

表二：每日 60 毫克 vildagliptin 合併使用 sulphonylurea 時所發生的藥物不良反應 (N = 170)

感染及寄生蟲感染	鼻咽炎
泌尿系統異常	腎臟
常見	頭痛
常見	噁心
常見	噁心
腸胃道異常	噁心
常見	噁心
代謝及營養異常	低血糖

合併使用 thiazolidinedione
在每日 vildagliptin 100 毫克 + thiazolidinedione 臨床試驗中，不管是在「每日 vildagliptin 100 毫克 + thiazolidinedione」組或「安替劑 + thiazolidinedione」組，均無任何不良反應而退出試驗。
在臨床試驗中，vildagliptin + pioglitazone 組低血糖發生率為不常見 (0.6%)，但在「安替劑 + pioglitazone」組常見 (1.9%)，服用 vildagliptin 組沒有發生嚴重的低血糖事件。
在臨床試驗中，服用「安替劑」與「每日 Galvus® 100 毫克」組，體重分別增加 1.4 公斤與 1.7 公斤。
當每日 vildagliptin 100 毫克與等劑量的 pioglitazone (每日一次 45 毫克) 合併治療時，其體重分別增加 1.4 公斤，相較於單獨服用 pioglitazone 為 2.2%。
表三：每日 100 毫克 vildagliptin 合併使用 thiazolidinedione 時所發生的藥物不良反應 (N = 158)

泌尿系統異常	頭痛
常見	頭痛
常見	頭痛
常見	頭痛
常見	頭痛
常見	頭痛
常見	頭痛
常見	頭痛

此外，於每日 100 毫克 vildagliptin 單一治療之對照試驗中，整體因發生不良反應而退出試驗的比率在「每日 100 毫克 vildagliptin」組沒有比較高 (0.3%)，相較於「安替劑」組為 0.6% 或「對照組」為 0.1%。
在對照比較之單一治療試驗中，「每日 100 毫克 vildagliptin」組低血糖發生率不常見 (0.4%)，在 1,855 例中有 7 例，相較於「活性對照」組或「安替劑」組為 0.2%。在 1,018 例中有 2 例，沒有發生嚴重的低血糖事件。
在臨床試驗中，服用「每日 100 毫克 vildagliptin」為單一治療，其體重與基線相比，並未改變。(於 vildagliptin 及安替劑分別為減少 0.3 公斤及減少 1.3 公斤)

表四：每日 100 毫克 vildagliptin 單一治療之對照試驗中，發生的藥物不良反應 (N = 1,855)

泌尿系統異常	頭痛
常見	頭痛
常見	頭痛
常見	頭痛
常見	頭痛
常見	頭痛
常見	頭痛
常見	頭痛

Goals

- Population : Elders who take multiple medicines
- Goal : Interactive program which captures drug information easily
- GUI : Chatbot



Data Resource

Journal of Biomedical Informatics 46 (2013) 914–920



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Biomedical Informatics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yjbin



The DDI corpus: An annotated corpus with pharmacological substances and drug–drug interactions



María Herrero-Zazo^{a,*}, Isabel Segura-Bedmar^a, Paloma Martínez^a, Thierry Declerck^b

^a Computer Science Department, Universidad Carlos III de Madrid, Leganés 28911, Madrid, Spain

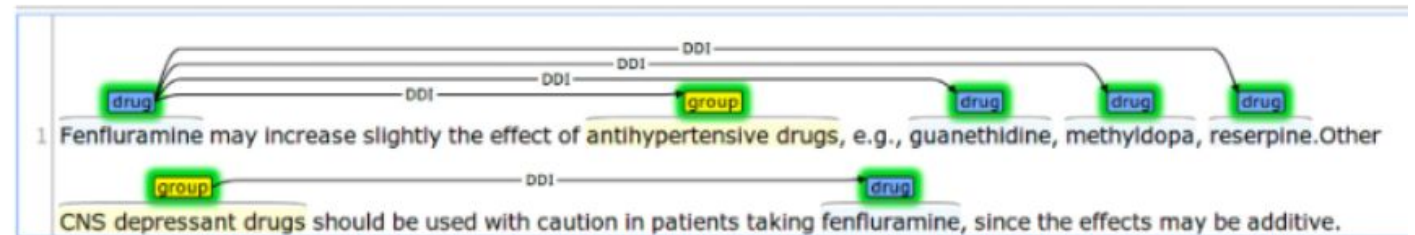
^b Language Technology Lab, DFKI GmbH, Saarbrücken D-66123, Germany

Data Resource

- Corpus resource:
 - DDI-DrugBank: 6795 sentences
 - DDI-MedLine: 2147 sentences

- 5 different types:

Interaction	Count
Negative	11036
Mechanism	1561
Effect	1949
Advice	1035
Interaction	280



Data Resource

- Ours (entity tagged)

Train dataset : 12841 sentences

□ train : valid = 9600 : 3241

Test dataset : 3020 sentences

negative	The effects of <e1> DCG-IV </e1> and <e2> L-CCG-1 </e2> upon phencyclidine (PCP)-induced locomotion and behavioral changes in mice.
negative	The effects of <e1> DCG-IV </e1> and L-CCG-1 upon <e2> phencyclidine </e2> (PCP)-induced locomotion and behavioral changes in mice.
negative	The effects of <e1> DCG-IV </e1> and L-CCG-1 upon phencyclidine (<e2> PCP </e2>)-induced locomotion and behavioral changes in mice.
negative	The effects of DCG-IV and <e1> L-CCG-1 </e1> upon <e2> phencyclidine </e2> (PCP)-induced locomotion and behavioral changes in mice.
negative	The effects of DCG-IV and <e1> L-CCG-1 </e1> upon phencyclidine (<e2> PCP </e2>)-induced locomotion and behavioral changes in mice.

Model

BERT Family

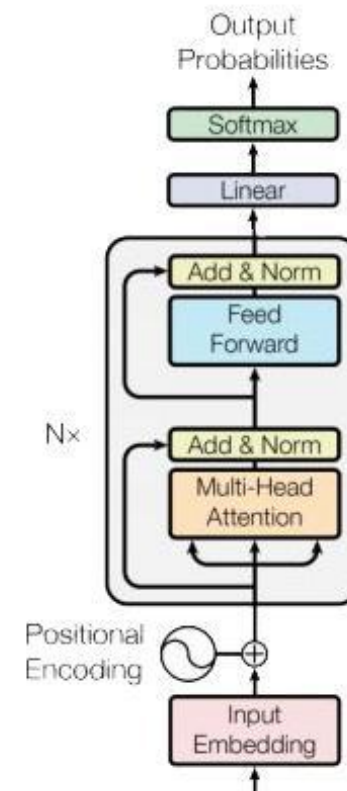
- For pretrained model :
BioBERT (Lee et al., 2019)
- For relation extraction :
R-BERT (Wu et al., 2019)



BERT

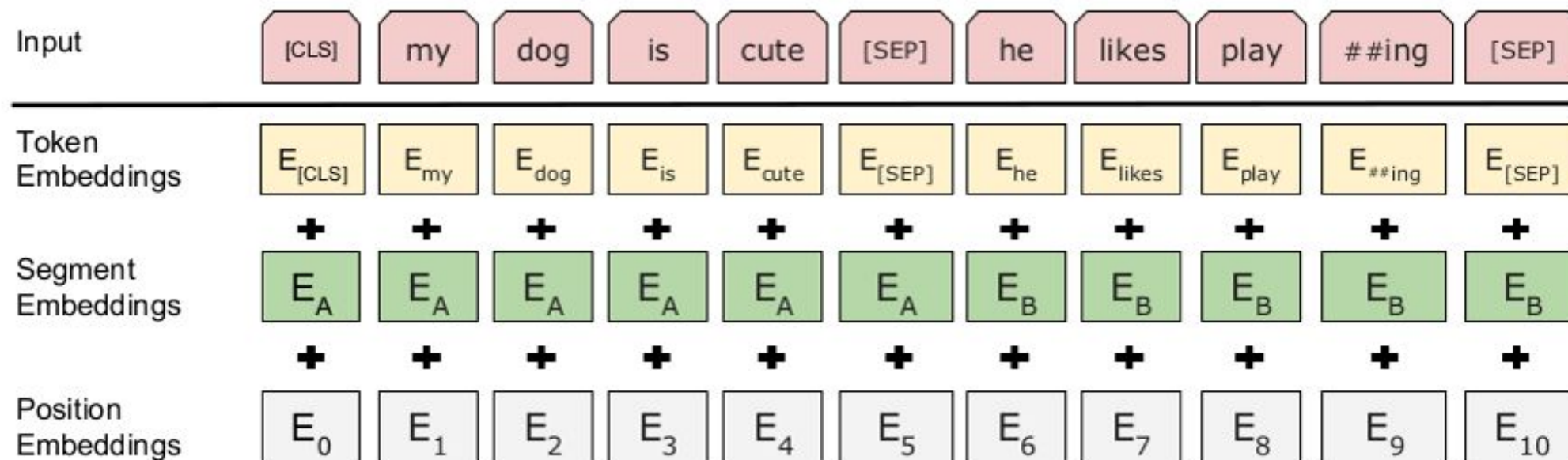
Bidirectional Encoder Representations from Transformers

- Encoder of transformer
- Pretraining & Finetuning
- Learned from a large amount of text without annotation



BERT – Input Embeddings

- Word-piece tokenization (Wu et al. 2016)
- Token / Segment / Position embeddings



BERT – 2 Steps Implementation

Reference: [jalammar](#)

1 - **Semi-supervised** training on large amounts of text (books, wikipedia..etc).

The model is trained on a certain task that enables it to grasp patterns in language. By the end of the training process, BERT has language-processing abilities capable of empowering many models we later need to build and train in a supervised way.

Semi-supervised Learning Step

Model:



Dataset:



Objective:

Predict the masked word
(language modeling)

2 - **Supervised** training on a specific task with a labeled dataset.

Supervised Learning Step

Model:
(pre-trained
in step #1)



Classifier

75% Spam
25% Not Spam

Dataset:

Email message	Class
Buy these pills	Spam
Win cash prizes	Spam
Dear Mr. Atreides, please find attached...	Not Spam

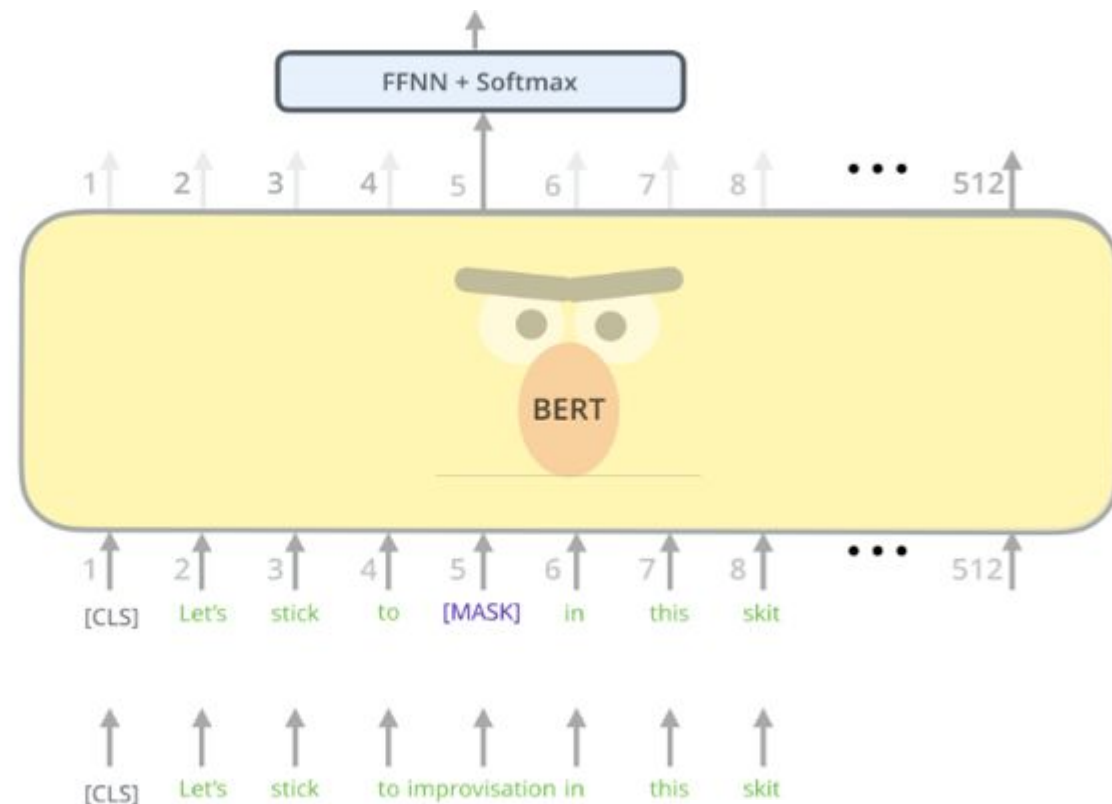
BERT – Pretraining

- Approach 1 : Masked Language Model (MLM)
- Cloze task (Taylor, 1953)
- 80 % - [MASK]
10 % - random token
10 % - unchanged

Reference: [jalammar](https://nlp.seas.harvard.edu/2019/10/23/lstm-1.html)

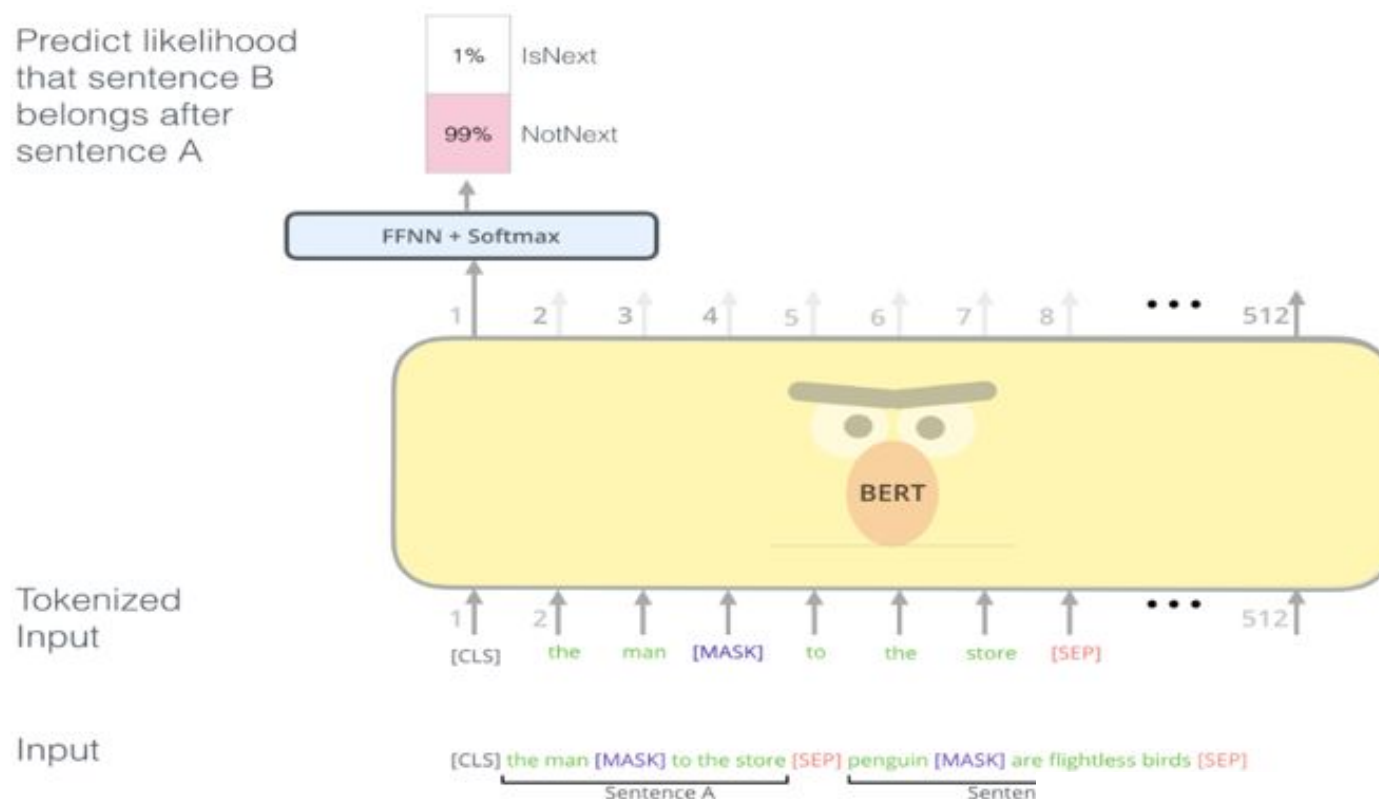
Randomly mask
15% of tokens

Input



BERT – Pretraining

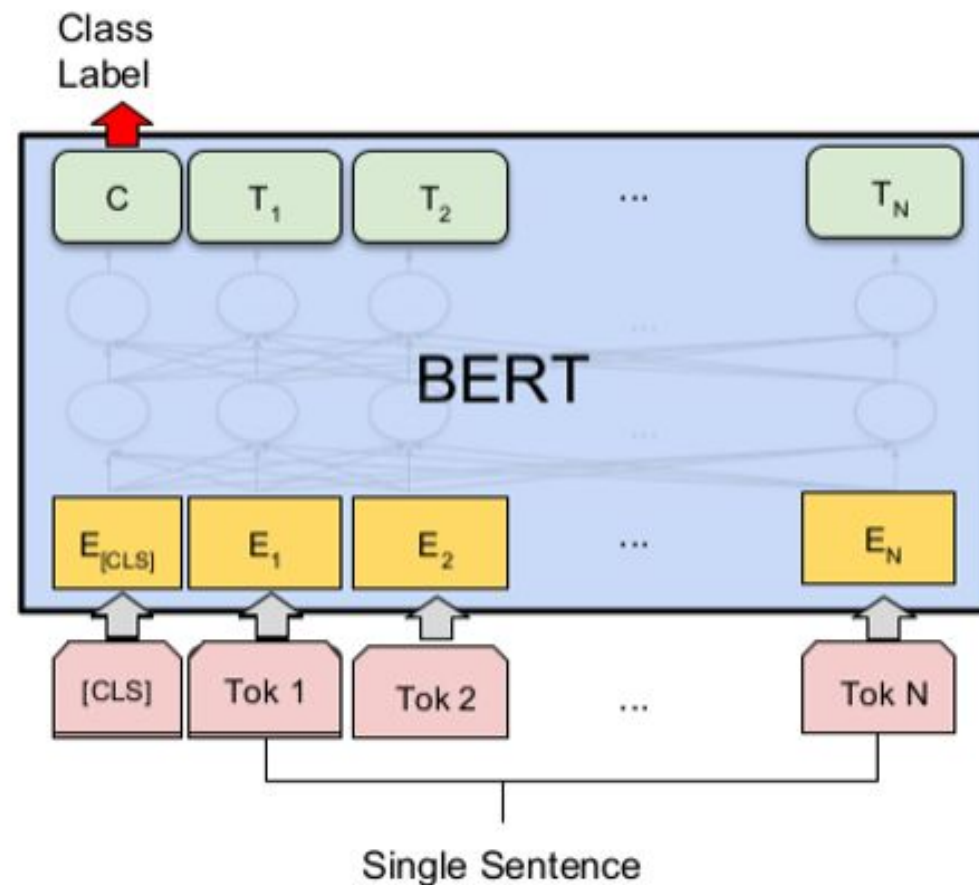
- Approach 2 : Next Sentence Prediction(NSP)
- For QA, NLI
- Document level



Reference: [jalammar](https://jalammar.github.io/illustrating-bert/)

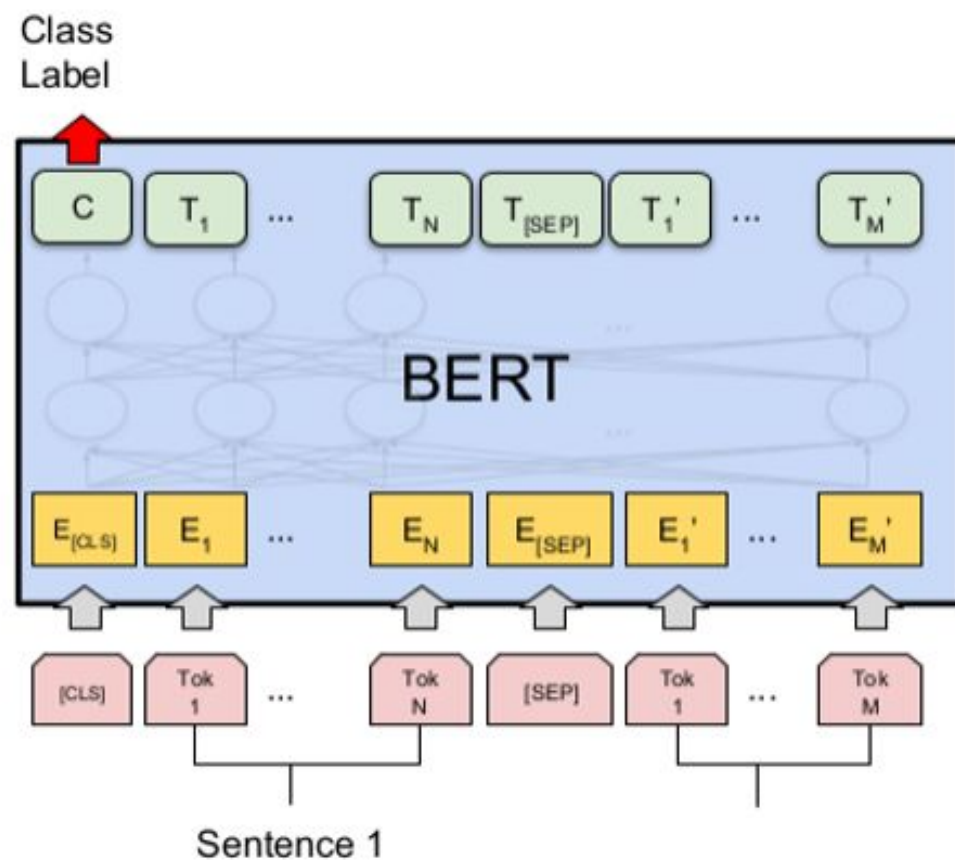
BERT – Finetuning

- Single sentence classification
- SST-2, COLA



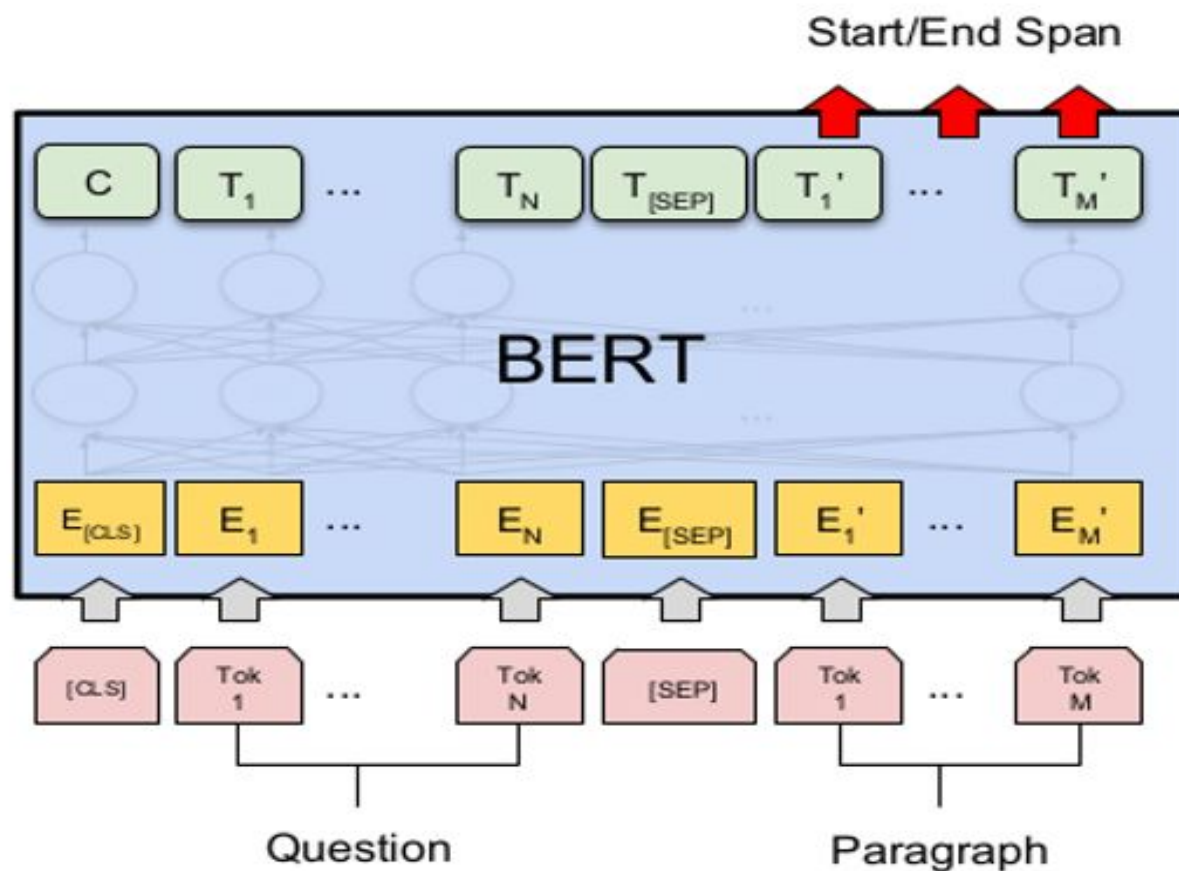
BERT – Finetuning

- Sentence-pair classification
- MNLI, QQP, QNLI, STS-B, MRPC, RTE, SWAG



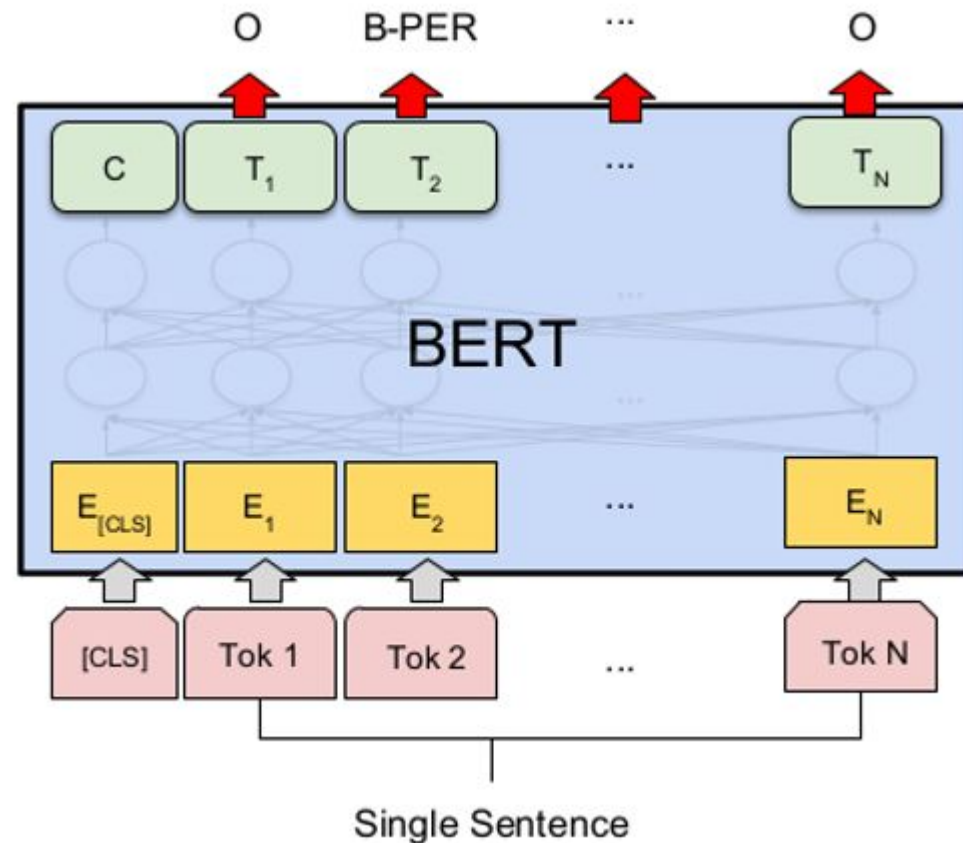
BERT – Finetuning

- Question answering
- SQuAD



BERT – Finetuning

- Single sentence tagging
- CoNLL-2003 NER



BioBERT

BioBERT: a pre-trained biomedical language representation model for biomedical text mining

Jinhyuk Lee ^{1,†}, Wonjin Yoon ^{1,†}, Sungdong Kim ², Donghyeon Kim ¹,
Sunkyu Kim ¹, Chan Ho So ³ and Jaewoo Kang ^{1,3,*}

¹Department of Computer Science and Engineering, Korea University, Seoul 02841, Korea, ²Clova AI Research, Naver Corp, Seong-Nam 13561, Korea and ³Interdisciplinary Graduate Program in Bioinformatics, Korea University, Seoul 02841, Korea

*To whom correspondence should be addressed.

[†]The authors wish it to be known that the first two authors contributed equally.

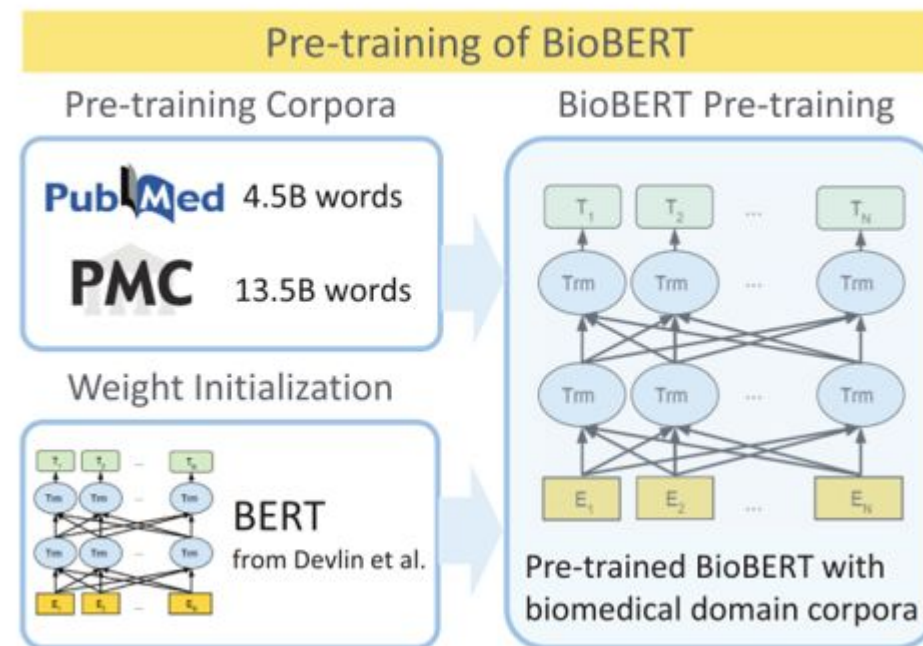
Associate Editor: Jonathan Wren

Received on May 16, 2019; revised on July 29, 2019; editorial decision on August 25, 2019; accepted on September 5, 2019

BioBERT

- Pretraining on biomedical texts

Corpus	Number of words
English Wikipedia	2.5B
BooksCorpus	0.8B
PubMed Abstracts	4.5B
PMC Full-text articles	13.5B



R-BERT

Enriching Pre-trained Language Model with Entity Information for Relation Classification

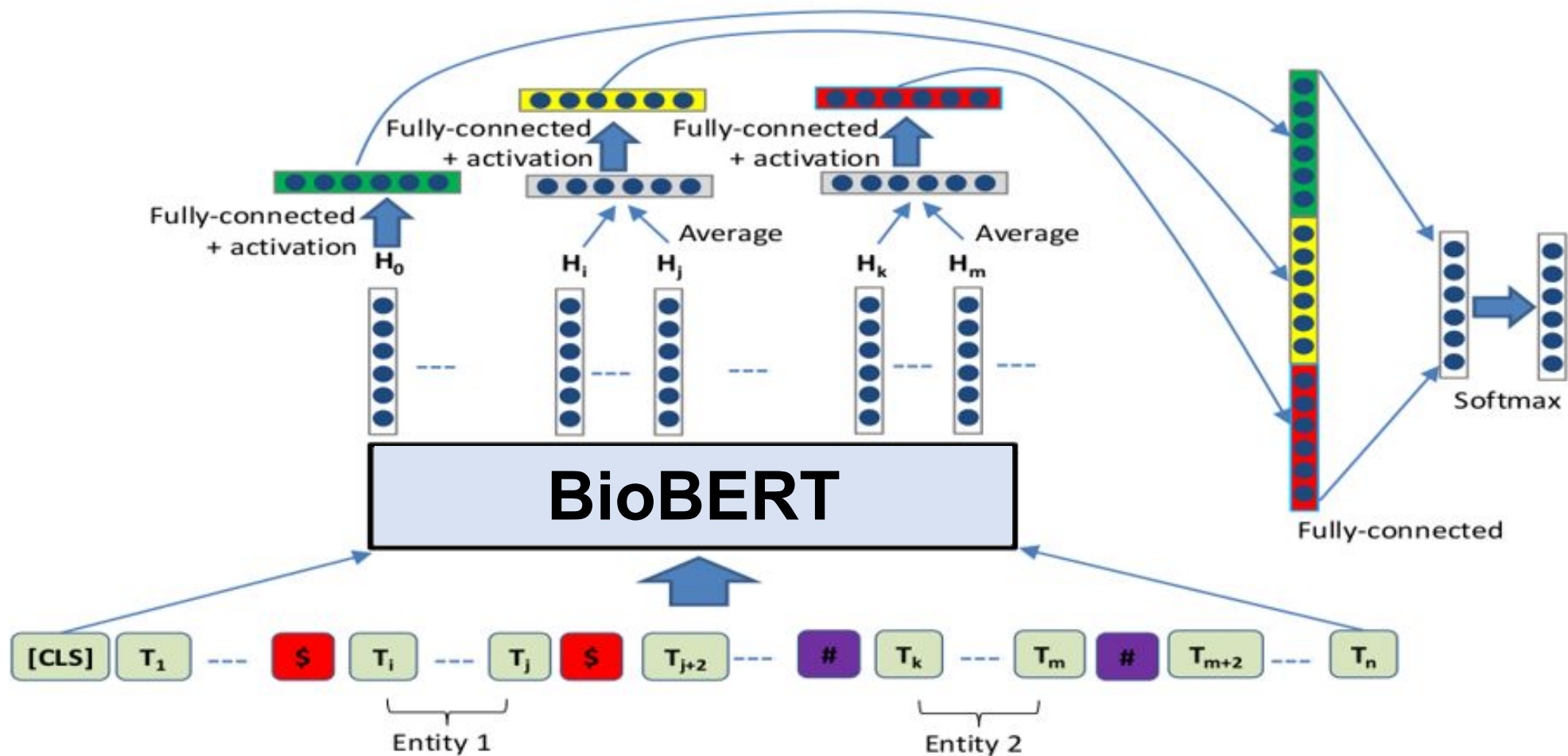
Shanchan Wu

Alibaba Group (U.S.) Inc., Sunnyvale, CA
shanchan.wu@alibaba-inc.com

Yifan He

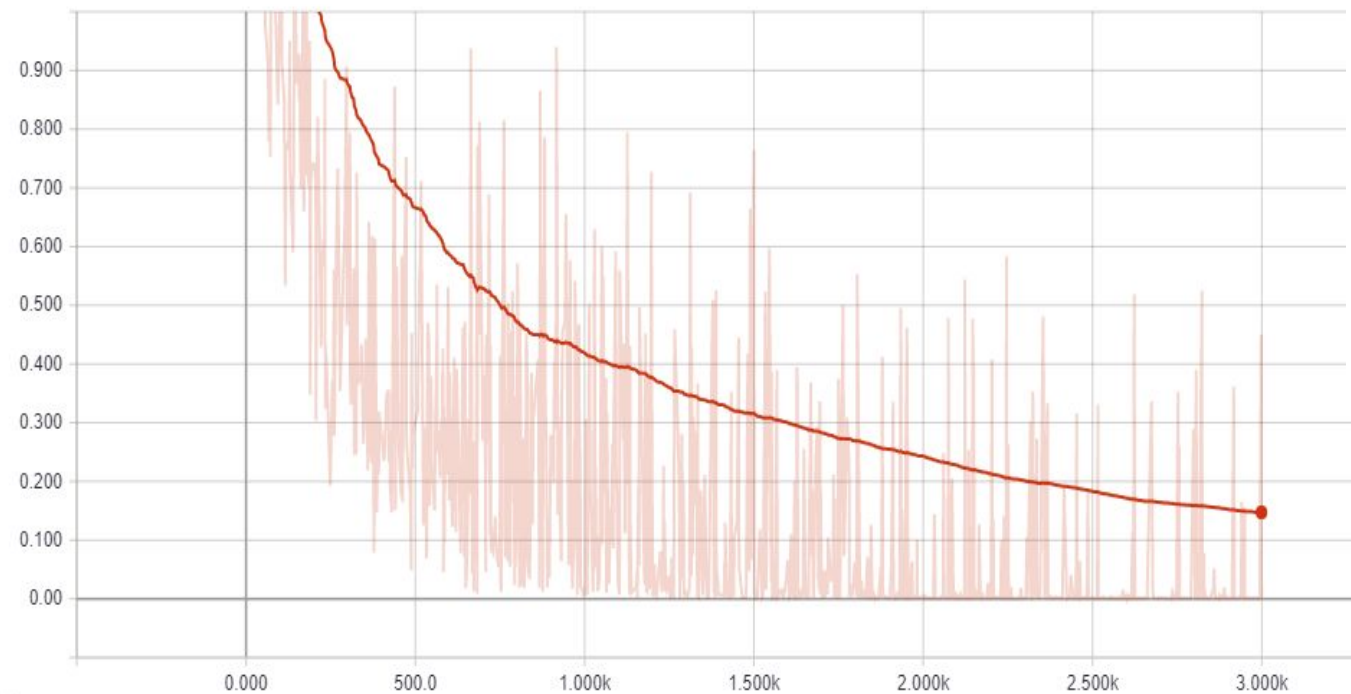
Alibaba Group (U.S.) Inc., Sunnyvale, CA
y.he@alibaba-inc.com

R-BERT

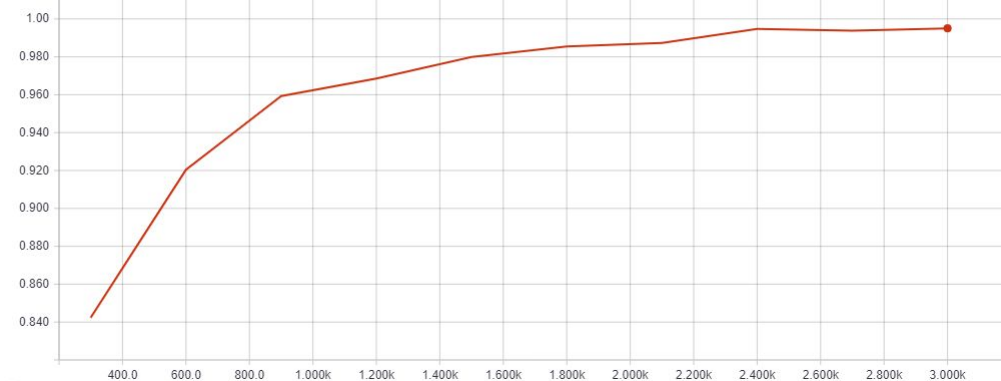


Results

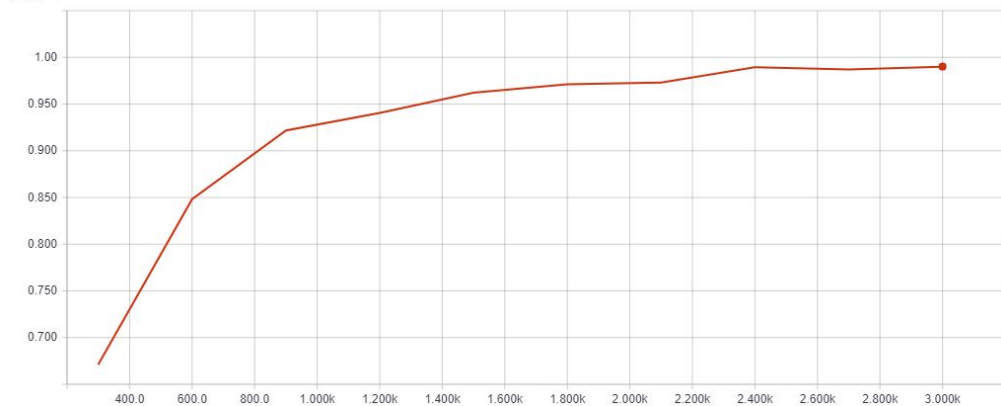
Loss/train



Valid/acc



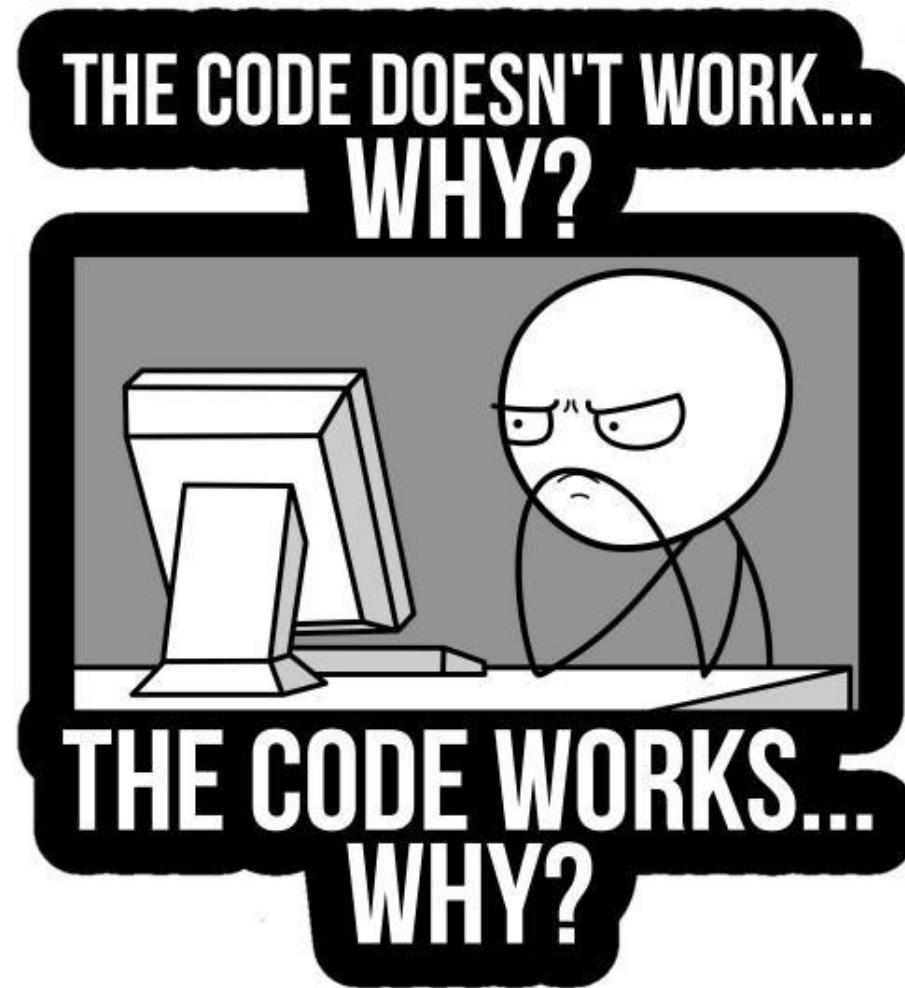
Valid/F1



最終測試結果：

loss: 0.570773
acc : 0.910927
F1 : 0.825545

Code Review



Chatbot Representation



Encountered problems...

- PyTorch : By self-learning
- Low accuracy : To modify model
- Front-end : By worse way but works well



Further...

- Remove entity tags and training with more data for general usage
- Connect with OCR for information input
- Translation to target language



References

- Attention Is All You Need (Vaswani et al., 2017) arXiv:1706.03762
- BERT: Pre-training of Deep Bidirectional Transformers for Language Understanding (Devlin et al., 2018) arXiv:1810.04805
- BioBERT: a pre-trained biomedical language representation model for biomedical text mining (Lee et al., 2019) arXiv:1901.08746
- Enriching Pre-trained Language Model with Entity Information for Relation Classification (Wu et al., 2019) arXiv:1905.08284

Thanks for your attention

Chase excellence, success will follow