

Detection of Adverse Drug Reactions Using Drug Reviews with BERT+ Algorithm

Eun Yeong Heo[†] · Hyeon-jeong Jeong^{††} · Hyon Hee Kim^{†††}

ABSTRACT

In this paper, we present an approach for detection of adverse drug reactions from drug reviews to compensate limitations of the spontaneous adverse drug reactions reporting system. Considering negative reviews usually contain adverse drug reactions, sentiment analysis on drug reviews was performed and extracted negative reviews. After then, MedDRA dictionary and named entity recognition were applied to the negative reviews to detect adverse drug reactions. For the experiment, drug reviews of Celecoxib, Naproxen, and Ibuprofen from 5 drug review sites, and analyzed. Our results showed that detection of adverse drug reactions is able to compensate to limitation of under-reporting in the spontaneous adverse drugs reactions reporting system.

Keywords : Detection of ADRs, Drug Reviews, Sentiment Analysis, Named Entity Recognition, ADRs Dictionary

BERT+ 알고리즘 기반 약물 리뷰를 활용한 약물 이상 반응 탐지

허은영[†] · 정현정^{††} · 김현희^{†††}

요약

본 논문에서는 약물의 시판 후 이상 반응을 모니터링하기 위해 약물 리뷰 데이터로부터 약물 이상 반응을 탐지할 수 있는 방법을 제시하였다. 부정적인 약물 리뷰는 주로 약물 이상 반응을 언급하고 있다는 점을 고려하여 약물 리뷰들을 감성 분석하여 부정 리뷰를 추출하고, 부정 리뷰에 사전 기반 추출과 개체명 인식 기법을 적용하여 약물 이상 반응을 탐지하였다. 제안하는 BERT+ 알고리즘으로 부정 리뷰를 판별한 다음, MedDRA 표준 의학 용어 사전을 활용해 이상 반응 단어를 찾고, 개체명 인식 기법을 사용하여 구로 표현된 이상 반응 표현을 탐지하였다. 실험을 위해 비스테로이드성 소염진통제 세 종류의 약물 리뷰를 약물 리뷰 사이트로부터 수집하여 테스트하였으며, 실험 결과는 약물 리뷰를 통한 약물 이상 반응 탐지가 현재의 약물 감시 체계의 한계점을 보완할 수 있음을 보여준다.

키워드 : 약물 이상 반응 탐지, 약물 리뷰, 감성분석, 개체명 인식, 약물 이상 반응 사전

1. 서론

코로나 19 백신 접종이 이루어짐에 따라 백신의 약물 이상 반응(Adverse Drug Reactions, ADRs)에 대한 관심이 증가하고 있다. 약물 이상 반응이란, 세계 보건 기구의 정의에 따르면, 예방, 진단, 그리고 치료의 목적으로 정상적인 용량에 따라 의약품을 복용했음에도 불구하고 발생하는 의도하지 않은 유해한 효과를 뜻한다[1]. 약물의 시판 전에 시행되는 임상 시험은 소아나 노인, 그리고 임신부를 대상으로 시험하지 않고, 장기적 부작용 모니터링이 어렵기 때문에 시판 후 약물 감시체계가 중요하다[2]. 환자, 병·의원, 약국, 제약회사 등의 자발적 약물부작용 보고는 시판 후 약물 감시체계의 핵심이며, 우리나라의 경우 1988년부터 자발적 부작용 보고 제도를

시행하고 있다[3]. 그러나 자발적 부작용 보고 자료는 과소 보고의 제약점이 있으며, 보고된 사례도 보고자에 따라 정보의 질이 현저히 다르다는 단점이 있다.

이러한 자발적 부작용 보고 제도의 한계를 보완하기 위하여 전자 의무 기록, 바이오메디컬 관련 문헌, 사례 보고 자료 등을 분석하여 약물 이상 반응을 찾고자 하는 연구가 이루어져 왔다[4-6]. 최근에는 소셜 미디어의 사용이 활발해짐에 따라 사용자들이 처방 정보나 약물 복용 후 건강 상태를 포스팅하여 서로 정보를 공유하게 되자, 소셜 미디어의 사용자 포스트가 약물 이상 반응 탐지의 중요한 자원으로 관심을 받고 있다[7,8]. 딥러닝을 적용하여 단문으로 구성된 트위터 포스트로부터 약물 이상 반응을 언급한 내용이 있는 트윗을 탐지하거나[9,10], 건강 관련 포럼이나 약물 리뷰 사이트의 메시지로부터 약물에 대한 감성 분석을 실시하여 긍정 및 부정 평가를 하는 연구가 이루어지고 있다[11-13]. 이러한 연구들은 소셜 미디어를 활용하여 약물 이상 반응의 탐지 가능성을 제시하고 있으며, 구체적으로 지정된 약물에 대한 부작용을 추출하는 데 한계가 있다.

[†] 준 회 원 : 한양대학교 컴퓨터소프트웨어학과 석사과정

^{††} 준 회 원 : 동덕여자대학교 정보통계학과 학사과정

^{†††} 종신회원 : 동덕여자대학교 정보통계학과 부교수

Manuscript Received : September 30, 2021

First Revision : October 26, 2021

Accepted : October 26, 2021

* Corresponding Author : Hyon Hee Kim(heekim@dongduk.ac.kr)

본 논문에서는 트위터와 같은 소셜 미디어보다 구체적인 약물에 대한 평가가 기술되어 있는 약물 리뷰 데이터를 감성 분석하여 부정적인 리뷰들을 먼저 추출한 다음, 개체명 인식 기법을 부정 리뷰에 적용하여 약물 이상 반응을 찾아내는 방법을 제안하였다.

제안하는 BERT+ 모델을 테스트하고 부작용 시그널을 찾기 위해 비스테로이드성 소염진통제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 중 Celecoxib, Naproxen, Ibuprofen을 선정하여 실험하였다. 비스테로이드성 소염진통제 장기 복용 시 발생하는 이상 반응은 소화불량, 소화성 궤양 등 위장관계 합병증으로 알려져 있으며 이를 개선하기 위해 개발된 약물이 Celecoxib으로 위장 관계 위험을 낮추는 것으로 보고되었다[14]. 그러나 같은 계열의 약물인 Rofecoxib가 심혈관계 이상 반응으로 2004년 시장에서 퇴출된 이후 지속적으로 장기 투여에 대한 심혈관계 안정성 논란이 계속되고 있다[15]. 따라서 약물 리뷰 사이트로부터 세 가지 약물에 대한 리뷰를 수집하여 문맥 기반의 감성 분석을 실시하고, 부정 리뷰에서 약물 이상 반응에 해당하는 단어와 구들을 추출하여 모니터링이 필요한 이상 시그널을 파악하였다.

판별된 부정 리뷰들로부터 약물 이상 반응 단어를 추출하기 위해서 먼저 표준 의학 용어집인 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)[16]를 사전으로 활용하여 이상 반응 단어를 추출하였다. 또한 약물 리뷰를 작성한 환자나 소셜 미디어 사용자들이 표준 약물 이상 반응 단어를 사용하지 않고 자연어로 표현한 구를 추출하기 위해서 개체명 인식 기술을 적용하였다.

본 연구의 공헌은 문맥을 고려한 감성 분석 알고리즘인 BERT+를 제안하여 중립으로 분류된 리뷰에 대해서도 전후 문맥을 파악하여 긍정 및 부정으로 판별할 수 있도록 한 것이다. 제안하는 BERT+ 알고리즘은 리뷰가 매우 길고, 약물 이상 반응 단어가 증상으로 사용된 경우 등, 기존의 BERT 알고리즘에서 분류가 어려운 리뷰들을 적절하게 판별할 수 있음을 보여주었다. 또한, 표준 약물 이상 반응 사전을 적용하여 표준 단어로 언급된 약물 이상 반응을 탐지했을 뿐만 아니라, 개체명 인식 기법을 적용하여 표준 용어가 아닌 다양한 표현을 탐지해 낼 수 있음을 보여주었다.

본 논문은 다음과 같이 구성된다. 제2장에서는 관련 연구를 소개하고 제3장에서는 시스템 개요를 보여준다. 제4장에서 BERT+ 알고리즘을 자세히 설명하고 BERT+ 알고리즘을 활용한 감성 분석과 그 결과를 제시하였다. 5장에서는 사전 기반 방식과 개체명 인식 방식을 적용하여 부작용 용어를 추출하는 과정을 서술하였으며 마지막으로 6장에서 결론을 제시한다.

2. 관련 연구

트위터 혹은 다양한 건강 정보 공유 사이트 등의 소셜 미디어 데이터를 약물 감시에 활용하고자 하는 연구가 주목을 받고 있다. 소셜 미디어를 활용한 약물 감시 방법은 약물 이상 반응이 언급된 텍스트를 찾는 연구와 구체적인 약물 이상 반응을 탐지하는 연구로 나누어 볼 수 있다[7]. 딥러닝 기법

의 텍스트 분류 모델이 좋은 성능을 보여주기 때문에 딥러닝을 활용한 약물 이상 반응 탐지 연구가 활발히 이루어지고 있다[13,18]. 이와 같은 연구들은 약물 이상 반응이 언급된 데이터가 일반 텍스트에 비해 턱없이 부족하여 데이터 불균형 문제를 갖고 있으며, 수집된 소셜 미디어를 전문가가 레이블링하는 과정에서 많은 노력이 요구된다. Wang과 Lin의 연구[18]에서는 약물 리뷰를 활용하였는데, 약물 리뷰 데이터의 경우 트위터나 건강 사이트보다 약물에 대한 구체적인 사용자의 의견이 포함되어 있으므로 약물 이상 반응을 구체적으로 추출하는 데 보다 효율적으로 활용될 수 있다는 것을 보여주었다.

[12]의 연구에서는 약물 리뷰 데이터의 경우 긍정 및 부정 리뷰를 모두 포함하므로 감성 분석을 적용하여 부정 리뷰로부터 얻은 정보를 적용하여 약물 이상 반응을 언급한 데이터를 효과적으로 판별할 수 있음을 보여주었다. 본 연구에서도 약물 리뷰 데이터에 감성 분석을 적용하여 부정 리뷰를 활용한다는 측면에서 유사하지만, 부정 리뷰들로부터 약물 이상 반응을 탐지한다는 점에서 차이가 있다. 약물 이상 반응을 탐지하기 위해 BERT 모델[19]이 적용되어 좋은 결과를 보여주고 있다[20-21]. [20]에서는 트위터로부터 약물 이상 반응을 탐지하기 위해 BERT 양상블 모델이 제안되었고, [21]의 연구에서는 BERT 모델을 활용하여 다양한 소셜 미디어로부터 약물 감시를 위한 프레임워크를 제안하였다.

구체적인 약물과 약물 이상 반응 간의 관계를 추출하기 위해 개체명 인식 기법을 적용하는 연구가 진행되었다[22]. 개체명 인식(Named Entity Recognition)이란 텍스트 내에서 단어나 구를 사람 이름, 지명, 시간 등의 특정한 개체명으로 찾아내는 것을 말한다. 기존의 BERT 모델을 확장하여 바이오 메디컬 언어 정보를 학습시켜 질병명, 약물명, 유전자명 등을 인식할 수 있는 BioBERT 모델이 개발되었으며[23], 임상 도메인에서 활용할 수 있도록 Clinical BERT가 개발되었다[24]. 본 연구에서도 개체명 인식 기법을 적용하여 구로 표현된 약물 부작용을 추출하였으나, 전문 의학 용어가 아닌 환자들이 보고한 약물 이상 반응 표현을 코퍼스로 만든 CSIRO Adverse Drug Event Corpus(CADEC) 데이터[25]를 사용하여 전문 용어로 표현되지 않은 일반 사람들의 약물 이상 반응도 추출한 것이 특징이라고 할 수 있다.

3. 시스템 개요

본 연구에서 제안하는 시스템 구조는 Fig. 1과 같다. 시스템은 약물 리뷰 데이터에 감성 분석을 실시하여 부정 리뷰를 추출하는 단계와 추출된 부정 리뷰들로부터 약물 이상 반응을 탐지하는 단계로 이루어진다. 약물 리뷰의 문맥 기반 감성 분석 모델을 생성하기 위해 2019 Kaggle University Club Hakathon[26]에서 사용되었던 약물 리뷰 데이터 셋을 훈련 데이터로 사용하였으며, 테스트 데이터로는 총 5개의 약물 리뷰 사이트(drugs.com, askapatient.com, everydayhealth.com, iodine.com, webmd.com)로부터 Celecoxib, Naproxen, 그리고 Ibuprofen에 대한 약물 리뷰를 총 19,964개 수집하여 사용하였다.

Fig. 1의 상단의 그림은 감성 분석 단계를 나타낸다. 먼저

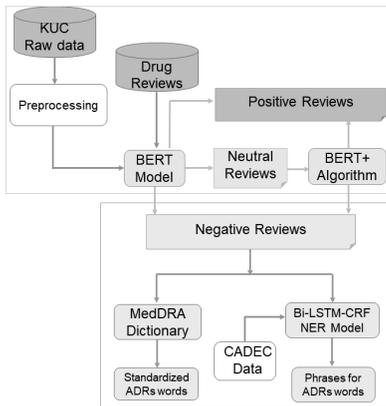


Fig. 1. System Overview

감성 분석 모델을 생성하기 위해서 BERT 알고리즘에 KUC Hackerton에서 제공하는 약물 리뷰 데이터를 훈련한다. 훈련 데이터에서 긍정 및 부정 레이블링을 위해서 사용자가 평가한 점수 중 1~2점을 받은 리뷰를 부정 리뷰로, 10점을 받은 리뷰를 긍정 리뷰로 정의하였다. 이후 테스트 데이터로 앞에서 언급한 세 개의 약물에 대한 리뷰를 크롤링하여 감성 분석을 실시하였다. 중립으로 판별된 리뷰들에 대해서 본 연구에서 제안하는 BERT+ 알고리즘을 적용하여 긍정과 부정 리뷰로 재판정하였다.

Fig. 1의 하단 그림은 부정 리뷰로부터 약물 이상 반응 탐지 과정을 보여준다. 부정 리뷰로는 BERT를 적용하여 판정된 리뷰와 BERT+ 알고리즘을 적용하여 판정된 리뷰를 모두 사용하였다. 약물 이상 반응 탐지는 두 가지 방식으로 이루어진다. 한 가지는 사전 기반 방식으로 약물 이상 반응에 대한 국제 표준어를 정의한 MedDRA로부터 필요한 부분만 추출하여 사전으로 구축한 다음, 표준어로 표현된 약물 이상 반응 단어를 탐지하는 것이다. 다른 한 가지는 개체명 인식 기법을 사용하는 것이다. 즉, 표준 단어가 아니지만, 일반 사용자들이 많이 사용하는 약물 이상 반응 표현을 찾기 위해 개체명 인식을 적용하여 자연어로 표현된 약물 이상 반응 표현을 탐지한다. 다양한 약물 이상 반응 표현의 코퍼스인 CADEC 데이터를 Bi-LSTM-CRF[27] 모델에 학습시켜 “두통”이라는 표준 이상 반응 단어뿐만 아니라 “머리가 지끈지끈하다”, “머리가 아프다”와 같은 표현들도 추출할 수 있도록 하였다.

BERT+알고리즘과 MedDRA 사전 기반 약물 이상 반응 탐지, Bi-LSTM-CRF 모델, 그리고 사용된 데이터 집합은 <https://github.com/silver-0/BERT-p>에서 다운로드하여 실행할 수 있다.

4. BERT+를 활용한 감성 분석 알고리즘

약물 리뷰 데이터는 트위터나 다른 소셜 미디어 데이터에 비해 길이가 길다는 특성이 있다. 또한, 약물 리뷰에서 두통, 메스꺼움, 어지러움 등 사용자가 약물 이상 반응으로 언급한 단어들은 증상이 될 수도 있으므로 유의해야 한다. “I have RA, DDD(Degenerative disc disease), and osteoarthritis. This medicine helps me so much. I like to take walks

2 to 3 miles a day. But if I don't take Celebrex at least twice a week, I am in so much pain. My feet and back the most. I try not to use it so much because of the side effects scare me. I do think it causes weight gain too. Or its just my age (54). Celebrex seems to work better than methotrexate. But I will continue Methotrexate to help reduce joint damage later in life.”와 같이 매우 긴 리뷰의 경우, 부작용을 겪었지만, 이는 심각하지 않은 수준으로 실제로 해당 약물을 통해 고통이 완화되었음에도 불구하고 LSTM 모델을 적용하면 부정으로 예측할 수 있다는 문제점이 있다[28].

BERT는 Bi-directional Transformer로 이루어진 언어 모델로 양방향성 특성을 가진다는 것이 주요 특성이다. BERT를 사용하여 사용자의 약물 리뷰를 분석할 경우, 짧은 문장으로 이루어진 일관된 내용의 리뷰를 잘 예측하는 반면, 긴 문장으로 이루어져 리뷰 내에서 내용의 반전이 있는 경우, 즉 문맥 전체를 고려해야 하는 경우는 잘 예측하지 못하는 것으로 알려졌다[28]. 이러한 약물 리뷰 감성 분석의 문제점을 해결하기 위해서 본 연구에서는 BERT+ 알고리즘을 개발하였다.

4.1 BERT 모델 생성

모델 생성을 위한 데이터로 KUC Hackathon 데이터를 사용하였다. 평점이 10점인 데이터 중 10,000개의 데이터를 무작위로 선정하여 긍정 리뷰로 사용하고, 평점이 1점과 2점인 리뷰 총 9,634개를 선정하여 부정 리뷰로 사용하였다. 데이터의 수가 19,634개로 비교적 적은 편이므로 k-fold 교차 검증을 수행하였다. 학습률 1.0e-5의 Adam 최적화 방법을 적용하였다. 최적화 함수는 sigmoid 함수를 사용하고, 손실 함수는 Binary crossentropy를 사용하였다. 5번의 교차 검증을 수행한 모델이 평균 정확도 0.8734를 얻어 최종 감성 분석 모델로 선정하였다. Fig. 2는 감성 분석 알고리즘을 위한 모델의 k-fold 수행 후의 정확도와 손실 그래프이다.

BERT 감성 분석 모델은 일차적으로 약물 리뷰들을 한 사람이 작성한 전체 리뷰를 단위로 하여 긍정 리뷰, 부정 리뷰, 그리고 중립 리뷰로 판별하기 위해 사용된다. 테스트 데이터로는 5개의 약물 리뷰 사이트로부터 Celecoxib 604개, Ibuprofen 285개, 그리고 Naproxen 861개를 수집하여 BERT 모델에 적용하였다. BERT를 이용하여 훈련 데이터를 학습시키는 과정에서 10점을 받은 긍정 리뷰와 1 또는 2점을 받은 부정 리뷰들을 학습시켰으므로, 테스트 데이터를 적용하였을 경우 중립으로 나온 리뷰들은 다시 한번 극성을 고려해 볼 필요가 있다. 특히 약물 이상 반응 단어가 질병의 증상일 수도 있다는 점을 고려하면 해당 문장의 전후 문맥을 고려하는 것이 중요하다. 따라서 중립으로 판별된 리뷰들을 전후 문맥을 고려하여 긍정과 부정으로 재판정하였으며 그 과정은 4.2 BERT+ 알고리즘에서 자세히 서술한다.

4.2 BERT+ 알고리즘

BERT+ 알고리즘은 BERT를 활용하여 리뷰를 긍정과 부정으로 예측한 후, 예측 점수가 중립에 가까울 때 리뷰를 문장으로 분리하여 각 문장별로 다시 예측하는 알고리즘이다.

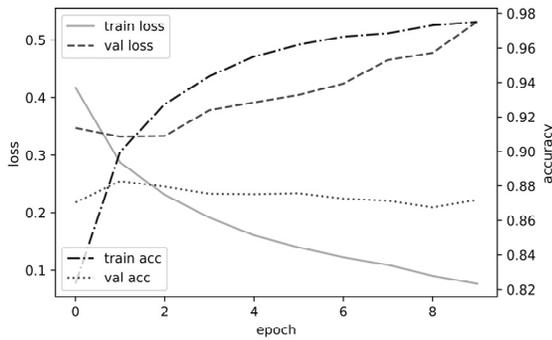


Fig. 2. Accuracy and Loss Graph using k-fold

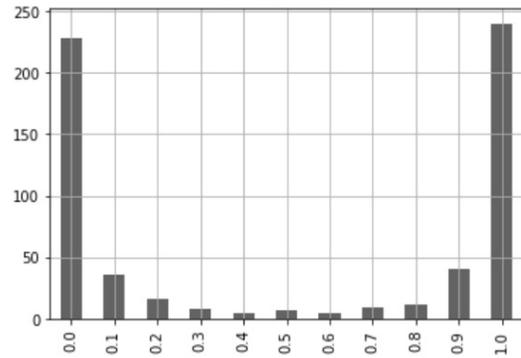


Fig. 3. BERT Predict Results Distribution

먼저, BERT를 활용하여 리뷰를 예측한다. 이때, 예측 점수가 0.9 이상일 경우 긍정으로, 0.1 이하일 경우 부정으로 예측한다. 점수가 0.9와 0.1 사이일 경우, 중립 리뷰라고 판단한다. 점수 산정 근거는 Fig. 3에서 볼 수 있듯이 BERT 예측 점수가 대부분 양극단에 몰려있기 때문에 그사이의 리뷰는 중립에 가깝다고 판단했기 때문이다.

Table 1은 BERT+ 알고리즘에 대한 유사 코드를 나타낸다. 먼저 중립 리뷰일 경우, 리뷰를 문장 단위로 분리하고, 각 문장을 예측한다. 예측 결과를 통해 하나의 리뷰가 몇 개의 긍정과 부정 문장으로 이루어져 있는지를 pos_s와 neg_s 변수를 통해 확인한다. pos_s가 neg_s보다 클 경우 긍정 문장이 부정 문장보다 많다는 의미이므로 긍정으로 예측한다. 반대로 neg_s가 pos_s보다 클 경우 부정으로 예측한다. 만일, pos_s와 neg_s의 수가 같다면 해당 리뷰의 긍정 문장 수와 부정 문장 수가 같다는 것을 의미하고, 이 경우 처음의 리뷰 예측 결과를 사용한다.

4.3 BERT+ 알고리즘 적용 결과

생성된 모델과 BERT+ 알고리즘의 효용성을 평가하기 위해서 비스테로이드성 소염진통제 중 세 종류의 약물을 선정하여 테스트를 실시하였다. 선정된 세 개의 약물은 Celecoxib, Naproxen, 그리고 Ibuprofen으로 심혈관계 이상 반응 모니터링이 중요한 약물로 알려졌다[15]. 세 가지 약물에 대한 예측 결과는 Fig. 4에서 보여주고 있다. 해당 약물에 대한 긍정 및 부정 비율은 해당 약물의 전체 리뷰 중 긍정 및 부정 리뷰라고 예측한 비율로 산출하였다.

예측 결과, Celecoxib는 긍정이 46.69%, 부정이 53.31%로 부정 리뷰를 더 많이 예측하였다. Naproxen과 Ibuprofen은 모두 긍정이라 예측한 경우가 더 많았다. Naproxen은 긍정 54.24%, 부정 45.76%였고, Ibuprofen은 긍정이 58.25%, 부정이 41.75%로 예측하였다. Celecoxib에서 부정 리뷰 예측 결과가 더 많은 것은 Celecoxib는 의사의 처방에 의해 복용할 수 있는 약물이고, Naproxen과 Ibuprofen은 비처방 약이므로 Celecoxib 복용 환자가 좀 더 심한 통증을 느끼는 환자의 경우가 있을 수 있음을 고려해 볼 수 있다.

BERT+ 알고리즘의 효용성을 확인하기 위해서 비교적 내용이 길고 반전이 있는 리뷰를 약물별로 선정하여 BERT 알고리즘과 BERT+ 알고리즘에 적용하여 판별한 결과의 예를 Table 2

Table 1. BERT+ Algorithm

```

Algorithm BERT+
For review, full_review do
  Set score is BERT.predict(review).score
  If (score >= 0.9)
    Set pred_result is pos
  Else if (score <= 0.1)
    Set pred_result is neg
  Else
    (
      Set pos_s, neg_s is 0
      For sentence, len(review) do
        Set s_score is BERT.predict(sentence).score
        If (s_score >= 0.5)
          Set pos_s is pos_s + 1
        Else if (s_score < 0.5)
          Set neg_s is neg_s + 1
        End For
      If (pos_s > neg_s)
        Set pred_result is pos
      Else if (pos_s < neg_s)
        Set pred_result is neg
      Else if (pos_s = neg_s)
        Set pred_result is BERT.predict(review)
      )
  End For
End For
    
```

에 요약하였다. BERT 알고리즘은 짧은 문장으로 이루어진 일관된 내용의 리뷰를 잘 예측하였다면, BERT+ 알고리즘을 사용한 모델은 여러 문장으로 이루어지고 전후 문맥을 고려해야 하는 경우에 더 정확하게 예측하였다. Table 2에서 볼 수 있듯이 리뷰 내에 긍정적인 내용이 포함되어 있지만 실제로는 부작용을 겪은 사례나, 통증을 언급했지만 결국 약물이 효과가 있었던 사례를 BERT+는 BERT에 비해 정확히 예측할 수 있다.

5. 약물 이상 반응 탐지

부정 리뷰에는 대부분 약물 이상 반응을 언급한 경우가 많다. BERT+를 통해 얻은 부정 리뷰들을 대상으로 두 가지 방법을 사용하여 약물 이상 반응을 탐지하였다. 실험에 사용된 데이터는 BERT를 통해 부정으로 판별된 리뷰와 BERT를 통해 중립으로 판별된 리뷰를 BERT+를 통해 부정 리뷰로 다시 판별된 리

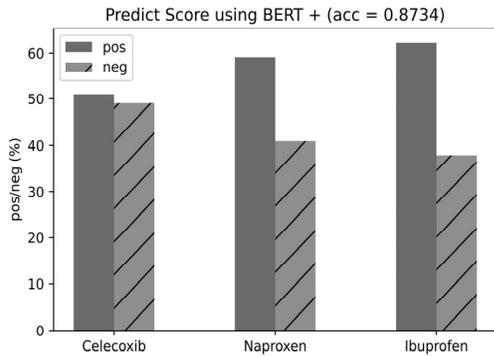


Fig. 4. Prediction Results using BERT+

Table 2. Differences between BERT and BERT+ Prediction

drugs	review	BERT label	BERT+ label
Celecoxib	Somewhat Effective Celebrex is somewhat effective for pain but don't expect miracles like the commercial where people are dancing around and playing sports. After taking it for awhile it becomes ineffective and does nothing but cause stomach discomfort.	Positive	Negative
Naproxen	I have been taking Naproxen for 7 months 500mg and it is very effective but does have an impact on the stomach. I recently caught gastroenteritis and what normally lasts for 48 hours lasted 11 days, which may have been down to my weakened stomach lining. I was dehydrated and lost 1.5 stone. I am now going to try and manage the pain with ibuprofen and paracetamol.	Positive	Negative
Ibuprofen	Taking up to 800mg Ibuprofen for persistent sciatica. It is more effective than Tylenol with codeine which didn't help - relief lasting about 1 hour.	Negative	Positive

뷰로서, Celecoxib에 대한 리뷰가 296개, Naproxen에 대한 리뷰가 352개, 그리고 Ibuprofen에 대한 리뷰가 108개였다.

5.1 사전 기반 약물 이상 반응 탐지

첫 번째 방법은 가장 일반적으로 사용될 수 있는 방법으로 MedDRA를 이용하여 사전을 구축한 다음 사전에 등록된 단어와 일치하는 약물 이상 반응 단어들의 빈도수를 추출하였다. MedDRA란 의약품에 대한 규제 정보를 공유할 수 있도록 국제의약품규제조사위원회(ICH)에서 개발한 표준화된 의약 용어집이다. 본 연구에서는 MedDRA 용어 중 보고된 증상을 가장 정확하게 반영하는 최하위 용어 (Lowest Level Term)를 사용하였다. MedDRA 사전의 약물 이상 반응 용어를 활용해 celecoxib에서는 354개의 부작용을, naproxen에서는 403개의 부작용을 추출하였고, ibuprofen에서는 113개의 부작용을 추출하였다. 다음 Table 3은 MedDRA 코드와 MedDRA Term으로 이루어진 구축된 사전의 일부를 보여준다.

Fig. 5는 Celecoxib 리뷰에서 약물 이상 반응 단어의 빈도수를 추출하고, 상위 10개에 대한 그래프를 보여준다.

Table 3. Example of MedDRA Dictionary

MedDRA Code	MedDRA Term
10022437	Insomnia
10003988	back pain
10003119	Arrhythmia
10042126	Stomachache
10000188	Abnormal weight gain
10003017	Appetite absent
10016558	Fever
10043882	Tinnitus
10067925	Long thoracic nerve palsy

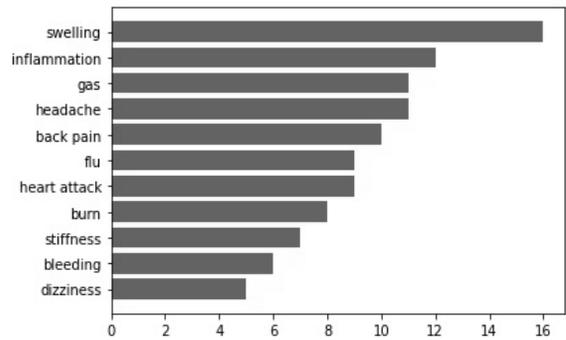


Fig. 5. Frequency of ADRs Words in Celecoxib

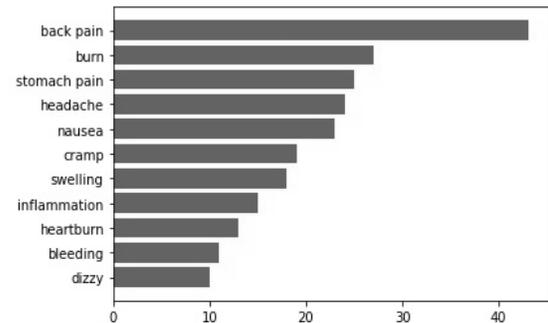


Fig. 6. Frequency of ADRs Words in Naproxen

Celecoxib에서 압도적으로 상위에 등장한 이상 반응명은 “Swelling”으로, 이 약물을 복용하는 환자들은 대부분 관절 염이나 류머티즘 질환을 겪고 있는 노인 환자들이 많고 이들 환자군에서 많이 등장하므로 상위에 등장한 것으로 보인다. Celecoxib에서 유의할 점은 “heart attack”이 7위에 등장하였다는 것이다. 현재도 Celecoxib가 심혈관계 이상 반응으로 모니터링 중이라는 사실을 고려하면 약물 리뷰로부터의 이상 반응 탐지가 약물 감시에 활용될 수 있다는 가능성을 제시한다.

Fig. 6은 Naproxen 약물 리뷰에서 추출한 약물 이상 반응 단어의 빈도수 상위 10개를 그래프로 나타낸 것이다. 부작용 단어의 수를 그래프로 나타내었다. “burn”, “stomach pain”, “nausea”, “cramp”, “heartburn”이 모두 위장 관계 부작용으로 상위 10개 중 60%가 위장 관계 부작용으로 나타났다. 위장관계 부작용은 Naproxen의 일반적 부작용으로 사용자의 1~10%에서 나타나는 것으로 알려져있어 본 연구의 실험 결과와 일치하는 것으로 보인다.

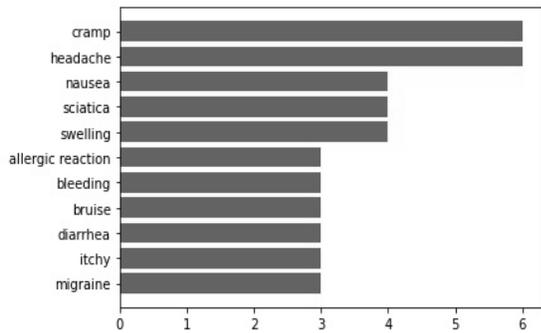


Fig 7. Frequency of ADRs Words in Ibuprofen

Fig. 7은 Ibuprofen 리뷰에서 추출한 약물 이상 반응 단어의 빈도수 상위 10개를 그래프로 나타낸 것이다. Ibuprofen은 많이 사용하는 해열 및 소염진통제로서 약물 이상 반응 단어로 “cramp”와 “headache”가 동일한 빈도로 나타났다. 전체적으로 다른 약물에 비해 부작용 언급이 적는데 이는 비교적 가벼운 증상에서 사용되기 때문인 것으로 판단된다. 알레르기 반응, 명, 설사 등의 이상 반응 단어가 다른 두 약물 리뷰에서 등장하지 않은 약물 이상 반응이다.

5.2 개체명 인식 기반 약물 이상 반응 탐지

약물 리뷰를 작성하는 사용자는 환자나 환자의 가족 등 약물에 대한 전문가가 아닌 일반인들이 대다수이므로 약물 이상 반응을 MedDRA에서 정의한 표준 단어가 아닌 다양한 방식으로 표현한 경우도 많다. 이러한 방식의 약물 이상 반응을 탐지하기 위해서 개체명 인식을 적용한 모델을 사용하였다 [29]. 개체명 인식은 비정형 텍스트에서 인명, 단체, 장소, 위치 등 미리 정의된 분류를 자동으로 추출하는 기술로서 본 연구에서는 약물 이상 반응 단어를 자동으로 추출하기 위해서 CADEC 데이터[26]를 활용하였다. CADEC 데이터는 의약품에 대한 후기를 나누는 의료 포럼 홈페이지인 ‘AskaPatient’에서 수집한 1,250개의 사용자 리뷰로 구성되어 있으며, 개체명을 인식하는 방법으로 CADEC 데이터에 BIO 태깅을 적용하였다. BIO 태깅이란 리뷰에서 약물 이상 반응 개체명이 시작하는 부분은 Begin의 약자로 B-ADR 태그를, 구 표현의 내부에 해당하는 부분은 Inside의 약자로 I-ADR 태그를, 그리고 부작용에 해당하지 않는 단어는 O 태그로 설정하였다.

BIO 태깅된 데이터를 개체명 인식기에 학습시키기 위해서 자연어로 표현된 약물 이상 반응을 효율적으로 추출할 수 있는 구조인 Bi-LSTM-CRF 구조[27]를 기반으로 모델을 생성하였다. Bi-LSTM-CRF 구조는 크게 임베딩 층과 Bi-LSTM 층 그리고 CRF 층으로 나눌 수 있다. 임베딩 층에서 단어를 벡터 값으로 변환하여 다음 층으로 전달하는데 본 모델에서는 Global Vectors for Word Representation (Glove) [30]로 사전 훈련된 300차원의 임베딩 벡터를 사용하였다. 다음 Bi-LSTM 층을 통해 단어의 선후 관계를 파악할 수 있으며, CRF 층에서 예측한 태그들의 관계를 학습한 다음 가장 높은 확률을 가지는 태그를 출력한다. Fig. 8은 CADEC을 학습한 개체명 인식이 “I felt dizzy”라는 입력을 처리하는 예를 보여준다.

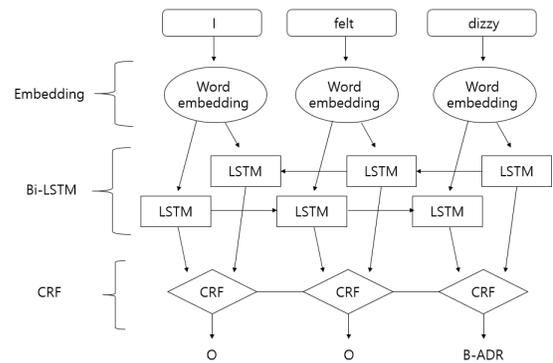


Fig. 8. An Example of Detection of ADRs

Table 4. ADRs Detection Classification Report

	precision	recall	f1-score	support
B-ADR	0.74	0.73	0.74	1763
I-ADR	0.67	0.65	0.66	2904
O	0.99	0.99	0.99	154793
accuracy			0.98	159460
macro avg	0.80	0.79	0.80	159460
weighted avg	0.98	0.98	0.98	159460

본 연구에서 약물 이상 반응을 표현하는 구는 B-ADR, I-ADR로 태깅된 부분이며 약물 이상 반응이 아닌 단어들을 태깅한 O에 비해 그 비율이 현저히 적은 불균형 데이터를 학습하게 된다. 따라서 모델을 선정할 때 B-ADR과 I-ADR의 f1 score가 가장 높은 모델을 선정하였으며, 사용된 모델의 confusion matrix는 Table 4와 같다. B-ADR과 I-ADR에서는 각각 0.74와 0.66의 F1-score를 얻었고, 0.98의 정확도를 얻었다.

개발된 모델에 이전 단계에서 추출된 부정 리뷰를 적용하여 탐지된 다양한 약물 이상 반응 표현을 Table 5로 정리하였다. 개체명 인식에 의해 탐지된 표현은 다음과 같이 세 종류로 나누어 볼 수 있다. 먼저, 표준 단어로 매핑 가능한 어구들이 있다. Celecoxib의 “cause stomach discomfort”라는 표현은 표준 단어로는 “nausea”라고 볼 수 있으며 사전 기반의 약물 이상 반응 탐지에서는 탐지되지 않는 표현이다.

Table 5. Adverse Drug Reaction using NER

Drug	phrase for representing ADRs
Celecoxib	constant nausea
Celecoxib	a constant runny nose
Celecoxib	a dry hacking
Celecoxib	a severe neuropathic reaction
Celecoxib	being a quadriplegic though
Celecoxib	cause stomach discomfort
Naproxen	get some help-not much help eventhough
Naproxen	arms and finger joints began to hurt like arthritis!
Naproxen	caught gastroenteritis
Naproxen	causes tendons to become sticky
Naproxen	costochondritis following bronchitis infection
Ibuprofen	hair loss
Ibuprofen	increased the tinnitus over
Ibuprofen	menstrual cramps

다음으로 표준 용어로 매핑하기에 어려운 표현들도 탐지되었다. Naproxen에서 탐지된 “causes tendons to become sticky” 같은 경우는 표준 용어로 정확하게 매핑하기 어려운 표현이다. 마지막으로 표준 용어를 포함한 구가 있다. Ibuprofen에서 “increased the tinnitus over”와 같은 표현은 표준 용어인 tinnitus에 대한 표현이다. 개체명 인식을 적용하여 ‘a severe neuropathic reaction’, ‘being a quadriplegic though’와 같은 심각한 약물 이상 반응 문구도 탐지할 수 있었다.

6. 결 론

수많은 기형아가 태어난 탈리도마이드 사건 이후로 시판 후 약물 감시에 대한 경각심이 커지게 되었으며, 현재에도 코로나 바이러스 감염증-19 백신으로 인한 약물 이상 반응에 대해 사람들의 관심이 높다. 전 세계적으로 자발적 부작용 보고 시스템을 운영하고 있으나, 환자, 병원, 약국, 제약회사 등이 자발적으로 신고해야 하므로 부작용 관련 데이터는 실제 발생에 비해 현저히 적을 수밖에 없다. 이러한 관점에서 볼 때, 소셜 미디어에 사람들이 언급한 약물 이상 반응을 보완적으로 활용하는 것은 매우 가치 있는 일이다. 특히 임상 시험 대상에서 제외된 소아와 임신부 혹은 노인군에서의 이상 반응을 수집할 수 있고, 장기간 모니터링이 가능하다는 측면에서 매우 큰 장점이 있다.

본 연구에서는 소셜 미디어 중에서도 약물 리뷰 사이트의 부정 리뷰를 활용하여 약물 이상 반응을 탐지하였다. 약물 리뷰는 트위터와 같은 일반적인 용도의 소셜 미디어와 달리 약물을 복용한 환자들에 의해 직접 작성된 후기를 제공하므로 부정 리뷰의 경우, 약물 이상 반응을 보다 용이하게 탐지할 수 있다는 장점이 있다. 먼저, 부정 리뷰를 찾아내기 위해서 BERT+ 알고리즘을 개발하였으며, 이를 통해 리뷰 내용이 길고 리뷰 내에 다양한 평가가 포함된 경우에도 기존의 BERT 알고리즘보다 효율적으로 부정 리뷰를 찾아낼 수 있음을 보여주었다.

추출된 부정 리뷰들로부터 사전 기반 방식과 개체명 인식 방식을 적용하여 약물 이상 반응을 탐지하였다. 약물 이상 반응 표준 용어 사전으로 MedDRA에 등록된 용어 중 가장 구체적인 단어인 최하위 용어를 추출하여 사전을 구축하였다. 또한 환자들의 약물 리뷰 코퍼스인 CADEC 데이터를 BIO 태깅하여 학습시켜 구로 표현된 약물 이상 반응 표현 또한 탐지할 수 있도록 하였다.

실험을 위해 비스테로이드성 소염진통제인 Celecoxib, Naproxen, 그리고 Ibuprofen 세 종류의 약물을 선정하여 데이터를 수집하였으며, 부정 리뷰로부터 약물 이상 반응을 탐지하였다. Celecoxib는 심혈관계 이상 반응으로 모니터링이 필요한 약물로서 본 연구의 이상 반응 탐지 결과 “heart attack”이 상위에 등장한 것은 제안하는 방법을 약물 감시의 보완제로 활용할 수 있다는 것을 보여준다. 약물 이상 반응은 약물과의 인과 관계 증명이 어렵기 때문에 소셜 미디어를 활용한 약물 이상 반응은 해당 약물에 대한 약물 이상 반응의 초기 시그널로 고려해 볼 수 있다. 향후 연구로 약물에 대한 문헌, 병원의 진료 데이터 등 다양한 데이터를 통합하여 약물 이상 반응 탐지 모델을 확장할 예정이다.

References

- [1] S. M. Rebecca, “Epidemiology of drug allergy,” *Drug Allergy Test*, pp.1-9, 2018.
- [2] S. K. Choi, “Understanding of clinical trials and application to the real practice,” *Korean Journal of Biological Psychiatry*, Vol.19, No.4, pp.153-158, 2012.
- [3] N. Yoon and M. Kang, “A study of adverse drug event reporting systems in Korea,” *Korean Journal of Community Pharmacy*, Vol.5, No.1, pp.56-65, 2019.
- [4] K. Sarvnaz, W. Chen, M-J Alejandro, G. Raj, and P. Cecile,, “Text and data mining techniques in adverse drug reaction detection,” *ACM Computing Surveys*, Vol.47, No.4, pp.1-39, 2015.
- [5] X. Wang, G. Hripcsak, M. Markatou, and C. Friedman, “Active computerized pharmacovigilance using natural language processing, statistics, and electronic health records: A feasible study,” *Journal of American Medical Informatics Association*, Vol.16, No.3, pp.328-337, 2009.
- [6] A. Henriksson, M. Kvist, H. Dalianis, and M. Duneld, “Identifying adverse drug event information in clinical notes with distributed semantic representations of context,” *Journal of Biomedical Informatics*, Vol.57, No.C, pp.333-349, 2015.
- [7] A. Sarker, R. Ginn, A. Nikfarjam, K. O'Connor, K. Smith, S. Jayaraman, T. Upadhaya, and G. Gonzalez, “Utilizing social media data for Pharmacovigilance: A review,” *Journal Biomedical Informatics*, Vol.54, pp.202-212, 2015.
- [8] Y. Andrew, N. Goharian, and O. Frieder, “Extracting adverse drug reactions from social media,” In *Proceedings of Twenty-Ninth AAAI Conference on Artificial Intelligence*, 2015.
- [9] A. Cocos, A. G. Fikes, and A. J. Masino, “Deep learning for pharmacovigilance: Recurrent neural network architectures for labeling adverse drug reactions in Twitter posts,” *Journal of American Medical Informatics Association*, Vol.24, No.4, pp.813-821, 2017.
- [10] A. Nikfarjam, A. Sarker, K. O'connor, R. Ginn, and G. Gonzalez, “Pharmacovigilance from social media: Mining adverse drug reaction mentions using sequence labeling with word embedding cluster features,” *Journal of American Medical Information Association*, Vol.22, No.3, pp.671-681, 2015.
- [11] F. Graesser, S. Kallumadi, H. Malberg, and S. Zauneder, “Aspect-based sentiment analysis of drug reviews applying cross-domain and cross-data learning,” in *Proceedings of the International Conference on Digital Health*, pp.121-125, 2018.
- [12] I. Korkontzelos, A. Nikfarjam, M. Shardlow, A. Sarker, S. Ananiadou, and G. H. Gonzalez, “Analysis of the effect of sentiment analysis on extracting adverse drug reactions from tweets and forum posts,” *Journal of Biomedical Informatics*, Vol.62, pp.148-158, 2016.

- [13] B. Fan, W. Fan, C. Smith, and H. S. Garner, "Adverse drug event detection and extraction from open data: A deep learning approach," *Information Processing and Management*, Vol.57, No.1, pp.102131, 2020.
- [14] B. M. R. Spiegel, M. Farid, G. S. Dulai, I. M. Gralnek, and F. Kanwal, "Comparing rates of dyspepsia with Coxibs vs NSAIDs+PPI: A meta-analysis," *American Journal of Medicine*, Vol.5, No.119, pp.e427-436, 2006.
- [15] S. E. Nissen, et al., "Cardiovascular safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis," *New England Journal of Medicine*, pp.2519-2529, 2016.
- [16] MedDRA [Internet], <https://www.meddra.org/>
- [17] A. Cocos, A. G. Fikes, and A. J. Masino, "Deep learning for pharmacovigilance: Recurrent neural network architectures for labeling adverse drug reactions in Twitter posts," *Journal of American Medical Information Association*, Vol.24, No.4, pp.813-821, 2017.
- [18] C. S. Wang, P. J. Lin, C. L. Cheng, S. H. Tai, Y. H. K. Yang, B. S. Pharm, and J. H. Chiang, "Detecting potential adverse drug reactions using a deep neural network model," *Journal of Medical Internet Research*, Vol.21, No.2, pp.e11016, 2019.
- [19] J. Devlin, M. W. Chang, K. Lee, and K. Toutanova, "BERT: Pre-training of deep bidirectional transformers for language understanding," *CoRR*, <https://arxiv.org/abs/1810.04805>, 2018.
- [20] A. Breden and L. Moore, "Detecting adverse drug reactions from twitter through domain-specific preprocessing and BERT ensemble," <https://arxiv.org/abs/2005.06634>.
- [21] S. Hussain, H Afzal, R. Saeed, N. Iltaf, and M. Y. Umaire, "Pharmacovigilance with transformers: A framework to detect adverse drug reactions using BERT fine-tuned with FARM," *Computational and Mathematics Methods in Medicine*, Vol.2021, <https://doi.org/10.1155/2021/5589829>
- [22] X. Chen, et al., "Mining adverse drug reactions in social media with named entity recognition and semantic methods," *Studies in Health Technology and Informatics*, Vol.245, pp.322-326, 2017.
- [23] J. Lee, W. Yoon, S. Kim, D. Kim, S. Kim, C. H. So, and J. Kang, "BioBERT: A pre-trained biomedical language representation model for biomedical text mining," *Bioinformatics*, Vol.36, No.4, pp.1234-1240, 2020.
- [24] E. Alsentzer, J. Murphy, W. Boag, W-H Weng, D. Jindi, T. Naumann, and M. McDermott, "Publicly available clinical BERT embeddings," In *Proceedings of the 2nd Clinical Natural Language Processing Workshop*, pp.72-78, 2019.
- [25] S. Karimi, A. M-Jimenez, M. Kemp, and C. Wang, "Cadecc: A corpus of adverse drug event annotations," *Journal of Biomedical Informatics*, Vol.55, pp.73-81, 2015.
- [26] UCI ML Drug Review Dataset [Internet], <https://www.kaggle.com/jessicali9530/kuc-hackathon-winter-2018>
- [27] Z. Huang, W. Xu, and K. Yu, "Bidirectional LSTM-CRF models for sequence tagging," <https://arxiv.org/abs/1508.01991/>, 2015.
- [28] E. Y. Heo, H. Jeong, and H. H. Kim, "A BERT-based labeling technique for drug reviews for signal detection of adverse drug reaction," In *Proceedings of Korea Computer Congress*, Vol.47, No.2, pp.1394-1396, 2020.
- [29] H. Jeong and H. H. Kim, "Detecting and Classification ADRs using Named Entity Recognition on Social Media," In *Proceedings of Korea Information Processing Society*, Vol.28, No.1, pp.443-446, 2021.
- [30] Pennington, Jeffrey, Richard Socher, and Christopher D. Manning. "Glove: Global vectors for word representation," In *Proceedings of the 2014 Conference on Empirical Methods in Natural Language Processing (EMNLP)*, pp.1532-1543, 2014.

허 은 영



<https://orcid.org/0000-0002-7525-7949>
 e-mail : sillver.411@gmail.com
 2016년 동덕여자대학교 정보통계학과 (학사)
 2021년 ~ 현 재 한양대학교
 컴퓨터소프트웨어학과 석사과정

관심분야 : Artificial Intelligence, Bioinformatics, Data Analysis

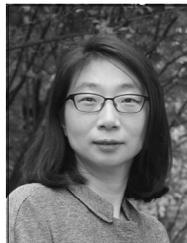
정 현 정



<https://orcid.org/0000-0002-5094-5390>
 e-mail : hyunjeong216@gmail.com
 2018년 ~ 현 재 동덕여자대학교
 정보통계학과 학사과정

관심분야 : Information Extraction, Text Mining, Machine Learning

김 현 희



<https://orcid.org/0000-0002-7507-8342>
 e-mail : heekim@dongduk.ac.kr
 1996년 이화여자대학교 컴퓨터학과(학사)
 1998년 이화여자대학교 컴퓨터학과(석사)
 2005년 이화여자대학교 컴퓨터공학과 (박사)

2005년 ~ 2006년 LG전자 디지털미디어연구소 선임연구원
 2006년 ~ 현 재 동덕여자대학교 정보통계학과 부교수
 관심분야 : Machine Learning, Deep Learning, Big Data Analysis