

# Vaccine誌論文撤回問題抗議 「共同声明」の 薬害領域における意義

○榎 宏朗、片平洌彦(健和会 臨床・社会薬学研究所)  
寺岡章雄(医薬情報センターあさひ)

# 【背景】

HPVワクチンの安全性については全世界的に各所からさまざまな見解が出されている。

2016年1月

国際誌“Vaccine”(G. Poland編集長)にY. Shoenfeldら9名の研究者が連名でマウスにHPVワクチン等を投与した実験結果の論文が投稿された。


この論文は査読を経て一旦オンライン版に掲載された後、筆者たちの知らないうちに撤去されていた。

# 撤去された論文

G Model  
VAC172751-9

ARTICLE IN PRESS


Vaccine xxx (2015) xxx–xxx



Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/vaccine](http://www.elsevier.com/locate/vaccine)



## Behavioral abnormalities in young female mice following administration of aluminum adjuvants and the human papillomavirus (HPV) vaccine Gardasil

Rotem Inbar<sup>a,b,c</sup>, Ronen Weiss<sup>d,e</sup>, Lucija Tomljenovic<sup>a,b,f</sup>, Maria-Teresa Arango<sup>a,b,g,h</sup>, Yael Deri<sup>a,b</sup>, Christopher A. Shaw<sup>f</sup>, Joab Chapman<sup>a,b,e</sup>, Miri Blank<sup>a,b</sup>, Yehuda Shoenfeld<sup>a,b,i,\*</sup>

<sup>a</sup> Zabludowicz Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, 52621 Ramat Gan, Israel  
<sup>b</sup> Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, 52621 Tel-Aviv, Israel  
<sup>c</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, 52621 Ramat Gan, Israel  
<sup>d</sup> Sagol School of Neuroscience, Tel Aviv University, Ramat Aviv, 69978 Tel-Aviv, Israel  
<sup>e</sup> Department of Physiology and Pharmacology, Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Ramat Aviv, 69978 Tel-Aviv, Israel  
<sup>f</sup> Neural Dynamics Research Group, Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of British Columbia, 828 W. 10th Ave, Vancouver, BC, Canada V5Z 1L8  
<sup>g</sup> Center for Autoimmune Diseases Research—CREA, Universidad del Rosario, Bogotá 111221, Colombia  
<sup>h</sup> Doctoral Program in Biomedical Sciences, Universidad del Rosario, Bogotá 111221, Colombia  
<sup>i</sup> Incumbent of the Laura Schwarz-Kip Chair for Research of Autoimmune Diseases, Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Ramat Aviv, 69978 Tel-Aviv, Israel

ARTICLE INFO

**Article history:**  
Received 24 September 2015  
Received in revised form 15 December 2015  
Accepted 31 December 2015  
Available online xxx

**Keywords:**  
Gardasil  
Aluminum  
ASIA syndrome  
Autoantibodies  
Autoimmunity  
Neuroinflammation

ABSTRACT

Vaccine adjuvants and vaccines may induce autoimmune and inflammatory manifestations in susceptible individuals. To date most human vaccine trials utilize aluminum (Al) adjuvants as placebos despite much evidence showing that Al in vaccine-relevant exposures can be toxic to humans and animals. We sought to evaluate the effects of Al adjuvant and the HPV vaccine Gardasil versus the true placebo on behavioral and inflammatory parameters in young female mice. Six week old C57BL/6 female mice were injected with either, Gardasil, Gardasil + pertussis toxin (Pt), Al hydroxide, or, vehicle control in amounts equivalent to human exposure. At six months of age, Gardasil and Al-injected mice spent significantly more time floating in the forced swimming test (FST) in comparison to vehicle-injected mice (Al  $p=0.009$ ; Gardasil,  $p=0.025$ ; Gardasil + Pt,  $p=0.005$ ). The increase in floating time was already highly significant at three months of age for the Gardasil and Gardasil + Pt group ( $p\leq 0.0001$ ). No significant differences were observed in the number of stairs climbed in the staircase test nor in rotarod performance, both of which measure locomotor activity. Since rotarod also measures muscular strength, collectively these results indicate that differences observed in the FST were not due to locomotor dysfunction, but likely due to depression. Additionally, at three months of age, compared to control mice, Al-injected mice showed a significantly decreased preference for the new arm in the Y maze test ( $p=0.03$ ), indicating short-term memory impairment. Moreover, anti-HPV antibodies from the sera of Gardasil and Gardasil + Pt-injected mice showed cross-reactivity with the mouse brain protein extract. Immunohistochemistry analysis revealed microglial activation in the CA1 area of the hippocampus of Gardasil-injected mice compared to the control. It appears that Gardasil via its Al adjuvant and HPV antigens has the ability to trigger neuroinflammation and autoimmune reactions, further leading to behavioral changes.

© 2016 Published by Elsevier Ltd.

To Gregory Poland, MD  
Chief editor of international scientific journal VACCINE

June 20th, 2016

Submitted on behalf of 2 scientific groups in Japan  
Kiyohiko Katahira, PhD (Health Science, Tokyo University)  
Email: katahikiyohiko@gmail.com

**We strongly protest international scientific Journal Vaccine's unfair treatment of an animal experiment article suggesting toxic effects of HPV vaccine (Joint Statement)**

Institute of Clinical and Social Pharmacy (a private institute affiliated to the Medical Corporate Foundation Konwakai, a member of the Japan Federation of Democratic Medical Institutions )  
Kiyohiko Katahira, director, PhD (Health Science)  
Takano 4 chome 510-1, Misato, Saitama, ZIPS 341-0035 Tel: 048-955-7511 Fax: 048-955-7516  
Homepage: <http://evakoiyohiko.com/konwakai.jp/en/> (Japanese), Email: katahikiyohiko@gmail.com  
Japan Scientist Association (a NGO, scientists group)  
Satoshi Ihara, Director General  
Yushima 1 chome 9-15 tyasu bldg. 9F, Bunkyo-ku, Tokyo ZIPS 113-0034 Tel: 03-3812-1472 FAX: 03-3813-2363  
Homepage: <http://www.jsa.gr.jp/intl/English/> Email: mail@jsa.gr.jp

An article "Behavioral abnormalities in young female mice following administration of aluminum adjuvants and the human papillomavirus (HPV) vaccine Gardasil," which was written by nine researchers including R. Inbar and Y. Shoenfeld, revealed that mice which were administered the vaccine tended to show behavior disorders such as movement disorder and disturbance of short-term memory compared to the control group. Although the article was reviewed and published on online edition of an international medical journal Vaccine (edited by Dr. Gregory Poland and published by Elsevier B.V.) based on judgment by its associate editor Prof. Danny Altmann, it was later in January 2016 "forcefully withdrawn" in accordance with wishes of Dr. Poland, Vaccine's chief editor. We wish to prevent health hazards caused by adverse drug reactions including vaccine by scientific evidence, therefore we deplore such a unilateral action by the journal. Academic journals adopting peer review system normally accept and publish article after normal proof readings, but as to this article it is reported that "By an individual decision of chief Editor, Dr. G. Poland, who has conflict of interests with companies producing vaccines, it was withdrawn without providing no information to the authors." (according to Shoenfeld, Y. Personal Letter to Dr. Poland dated 6th March 2016).

We have discussed the matter and would like to point out following four problems:

1. Although the article went through regular review and was published on online edition of the Journal, it was later "forcefully withdrawn" in accordance with an order issued by the Journal's chief editor. We have to say accordingly that the unprecedented handling of the article lacks fairness.
2. The reason of this "forceful withdrawal" was described such as "This article has been withdrawn . . . due to serious concerns regarding the scientific soundness of the article. . . . the methodology is seriously flawed. " This wording is considered to be quite intensive stance to the article's authors because the article was once published on online edition after normal process of review system. If it is considered that such intensive stance is justifiable, there existed "serious flaws" in the normal review processes of the journal Vaccine.

3. This "forceful withdrawal" of the article amounts to a kind of "scientific misconduct."
4. There is a conflict of interests between the chief editor who ordered "forceful withdrawal" and vaccine manufacturers.

We ask the Vaccine's chief editor as well as the Publisher to acknowledge frankly their unfair and unprecedented handling of the article and to apologize to the authors.

#### References and those URL

- 1) A notice of the reason for the withdrawal of the article in PubMed : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26778424> (accessed Jun 23, 2016)
- 2) A notice of the reason for the withdrawal of the article in Science Direct: Vaccine Available online 9 January 2016  
Withdrawn Article in Press-Note to users: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16000165> (accessed June 24, 2016)
- 3) Yohuda Shoenfeld: Prof. Shoenfeld refers to Dr. Helen Petousis-Harris' s attack on Dr. Manuel Martinez-Lavin' s article. Clin Rheumatol 2016;35: 833-834.  
<http://link.springer.com/article/10.1007/s2301-016-3257-2> (accessed June 24, 2016)
- 4) Website of Lucia Tomljenovic' s research gate where the full text of the withdrawn article was posted.  
[https://www.researchgate.net/profile/Lucia\\_Tomljenovic](https://www.researchgate.net/profile/Lucia_Tomljenovic) (accessed Jun 23, 2016)
- 5) The description of the article of Plos One showing the COI between Chief Editor Dr. Poland and Vaccine manufacturers including Merck Co. etc.  
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0122282> (accessed Jun 23, 2016)

これに対して、健和会臨床・社会薬学研究所と日本科学者会議は「共同声明」を同編集長らに送って抗議した。

# 【目的】

本発表では薬害問題研究領域における  
本「共同声明」の意義を明らかにすることを  
目的とした。

## 【方法】

- 文献研究とした。
- 資料をもとに事実を確定し薬害についての文献によってその位置づけを考察した。

# 【結果】

- 撤回された論文はHPVワクチンの一つガーダシルの毒性を検討するものであった。
- 本事例は当初、通常の「査読」過程を経て受理・掲載されたが、編集長の意向で撤去された。
- 撤去を指示した編集長にはワクチンメーカーとの間に利益相反関係(COI)が存在したことが明らかになった。

## 結果① 論文名

### HPV感染予防ワクチンの安全性に関わる動物実験論文

**Behavioral abnormalities in female mice following administration of aluminum adjuvants and the human papillomavirus (HPV) vaccine Gardasil**

Rotem Inbar<sup>1,2</sup> · Ronen Weiss<sup>3,4</sup> · Lucija Tomljenovic<sup>1,5</sup> ·  
Maria-Teresa Arango<sup>1,6</sup> · Yael Deri<sup>1</sup> · Christopher A. Shaw<sup>5</sup> ·  
Joab Chapman<sup>1,7</sup> · Miri Blank<sup>1</sup> · Yehuda Shoenfeld<sup>1,8</sup>

© Springer Science+Business Media New York 2016

**タイトル| アルミニウムアジュバントとHPVワクチンガーダシル投  
与後における雌マウスの行動異常」**

出典：寺岡ほか『ある「国際的査読ジャーナル」の“Scientific Misconduct”-HPVワクチン安全性に関わる動物実験論文の掲載撤去問題-』第57回日本社会医学会総会 特別セッション関連演題 II-3 薬害 2016.8.7 草津市立まちづくりセンター

## 結果② 経緯

Vaccine誌に投稿 2015.9.24

修正原稿 2015.12.15

原稿受理 2015.12.31 (Altmann副編集長)

Vaccine誌オンライン版掲載 2016.1.9

数日後著者に知らされないままPoland編集長の要求で撤去

PubMed に撤去理由を掲載

Vaccine誌サイトでは掲載・撤去の記録は一切ない

出版社Elsevier の電子ジャーナル・フルテキストデータベースである

ScienceDirectの Note to users に撤去の告知・記録

-----  
著者たちが撤去に抗議

共著者が撤去された論文をインターネットに公表

著者たちは加筆論文を他誌に再投稿

Immunol Res誌オンライン版が2016.7.16掲載

出典：寺岡ほか『ある「国際的査読ジャーナル」の“Scientific Misconduct”-HPVワクチン安全性に関わる動物実験論文の掲載撤去問題-』第57回日本社会医学学会総会 特別セッション関連演題 II-3 薬害 2016.8.7 草津市立まちづくりセンター

### 結果③ 編集長Poland医師の利益相反

**Competing Interests:** The authors have read the journal's policy and have the following competing interests: Dr. Poland is the chair of a Safety Evaluation Committee for novel investigational vaccine trials being conducted by Merck Research Laboratories. Dr. Poland offers consultative advice on vaccine development to Merck & Co. Inc., CSL Biotherapies, Avianax, Sanofi Pasteur, Dynavax, Novartis Vaccines and Therapeutics, PAXVAX Inc, and Emergent Biosolutions. Drs. Poland and Ovsyannikova hold two patents related to vaccinia and measles peptide research. These activities have been reviewed by the Mayo Clinic Conflict of Interest Review Board and are conducted in compliance with Mayo Clinic Conflict of Interest policies. This research has been reviewed by the Mayo Clinic Conflict of Interest Review Board and was conducted in compliance with Mayo Clinic Conflict of Interest policies. This does not alter the authors' adherence to all PLOS policies on sharing data and materials.

Poland医師は、PLOS ONE誌2015年に掲載されたInfluenzaワクチンに関する論文の著者利益相反申告によれば、ガーダシルを販売するMerck社に対するワクチン開発のコンサルタントの他、Merck社が行った新規ワクチンの臨床試験の安全性評価委員会の委員長を務めている。

出典：寺岡ほか『ある「国際的査読ジャーナル」の“Scientific Misconduct”-HPVワクチン安全性に関わる動物実験論文の掲載撤去問題-』第57回日本社会医学会総会 特別セッション関連演題 II-3 薬害 2016.8.7 草津市立まちづくりセンター

# 【考察】薬害被害の拡大

- 当ワクチンの安全性は評価しているとして、WHOは現在も接種を継続して推奨している。
- 安全性を前提に広く利用されたことによって被害が大きくなった事例には、例えばキノホルム薬害がある※。当ワクチンによって被害を生じていることが否定し得ない場合、薬害被害を防止するためにその情報は迅速にそして積極的に公開されるべきであろう。

※片平洌彦(2005)『増補改訂版 ノーモア薬害』

# 【考察】証拠隠滅の新たな類型

- 当該誌の規定には編集長の権限で撤去できる旨の記載は存在しないことから異例の手続きが取られたと考えられる。
- これまでの薬害(キノホルム薬害・HIV薬害・薬害C型肝炎等)では製薬会社が自社に都合の悪い情報を意図的に隠していたという事例が数多く存在した※。
- 今回のように学術誌が異例の手続きによって論文を撤回したという事例は前代未聞である。本事例は情報隠匿の新たな類型とも考えられる。

※片平洌彦(2005)『増補改訂版 ノーモア薬害』

# 【考察】利益相反と信用失墜

Poland医師は、PLOS ONE誌2015年に掲載されたInfluenzaワクチンに関する論文の著者利益相反申告によれば、ガーダシルを販売するMerck社に対するワクチン開発のコンサルタントの他、Merck社が行った新規ワクチンの臨床試験の安全性評価委員会の委員長を務めている。

- これが上記論文撤回の件と無関係としても、医薬品や科学者に不信を抱かせることになる。

# 【考察】Scientific Misconduct

査読誌に掲載された論文が、一度正式に掲載した論文の撤去説明として普通には考えられない意図的な理由をあげて一方的に撤去されるといふ、今回の前代未聞の事件にはとりわけ2つの原因が指摘される。

HPVワクチンの安全性への懸念が国際的に出されるなかで、安全性に対する懸念情報を隠匿ないし公表しないようにする意図である。

本事件は、まさに、科学に携わるものの規範や倫理に違反する“Scientific Misconduct”(科学における不正行為)の事例であり、厳しく批判されなければならない。

出典：寺岡ほか『ある「国際的査読ジャーナル」の“Scientific Misconduct”-HPVワクチン安全性に関わる動物実験論文の掲載撤去問題-』第57回日本社会医学会総会 特別セッション関連演題 II-3 薬害 2016.8.7 草津市立まちづくりセンター

# 【考察】薬剤師にとっての意義

- 薬剤師綱領には

「一、薬剤師はその業務が人の生命健康にかかわることに深く思いを致し、絶えず薬学、医学の成果を吸収して、人類の福祉に貢献するよう努める。」とある。

この点から考えて、薬学、医学の成果を吸収を阻害する本件のようなHPVワクチンの安全性に対する懸念情報を隠匿ないし公表しないようにする意図をもった“Scientific Misconduct”(科学における不正行為)へ参画する意義は大きいと考えられる。

尚、薬剤師は薬害の加害者ともなりうる位置にあり、患者・薬害被害者の立場に立って行動することが大切であると考えられる。

# 【結論】

- Vaccine誌の意図的な論文撤回は過去の薬害の事例から鑑みて被害の拡大を招く可能性がある。また、今回のように学術誌が異例の手続きによって論文を撤回したという事例は前代未聞である。本事例は情報隠匿の新たな類型とも考えられる。
- このような薬害被害を拡大させる可能性がある“Scientific Misconduct”(科学における不正行為)の事例は厳しく批判されなければならない。今回の抗議「共同声明」はこの点から意義をもつ。
- 薬学、医学の成果を吸収して、人類の福祉に貢献する薬剤師にとって、本件のようなソーシャルアクションに参画する意義は大きい。