

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

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-

片平洌彦、榎宏朗(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)

HPVワクチン安全性に関わる動物試験論文の掲載後撤去

どのようなことが行われたか

撤去された論文

G Model
JMAC 172751-9

ARTICLE IN PRESS

Vaccine xxx (2015) xxx–xxx



Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: 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^{a,b,c}, Ronen Weiss^{d,e}, Lucija Tomljenovic^{a,b,f}, Maria-Teresa Arango^{a,b,g,h}, Yael Deri^{a,b}, Christopher A. Shawⁱ, Joab Chapman^{a,b,e}, Miri Blank^{a,b}, Yehuda Shoenfeld^{a,b,i,*}

^a Zabludowicz Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, 52621 Ramat Gan, Israel

^b Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, 52621 Tel-Aviv, Israel

^c Department of Obstetrics and Gynecology, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, 52621 Ramat Gan, Israel

^d Sagol School of Neuroscience, Tel Aviv University, Ramat Aviv, 69978 Tel-Aviv, Israel

^e Department of Physiology and Pharmacology, Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Ramat Aviv, 69978 Tel-Aviv, Israel

^f Neural Dynamics Research Group, Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of British Columbia, 828 W. 10th Ave, Vancouver, BC, Canada V5Z 1L8

^g Center for Autoimmune Diseases Research—CREA, Universidad del Rosario, Bogota 111221, Colombia

^h Doctoral Program in Biomedical Sciences, Universidad del Rosario, Bogota 111221, Colombia

ⁱ 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.

論文

HPV感染予防ワクチンの安全性に関する動物実験論文

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

**Rotem Inbar^{1,2} · Ronen Weiss^{3,4} · Lucija Tomljenovic^{1,5} ·
Maria-Teresa Arango^{1,6} · Yael Deri¹ · Christopher A. Shaw⁵ ·
Joab Chapman^{1,7} · Miri Blank¹ · Yehuda Shoenfeld^{1,8}**

© 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」

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

PubMed画面

The screenshot shows the PubMed interface. At the top, there are navigation links for 'NCBI Resources' and 'How To', and a 'Sign in to NCBI' link. The main header includes the 'PubMed.gov' logo, a search bar with 'PubMed' selected, and a 'Search' button. Below the header, there are options for 'Format: Abstract' and 'Send to'. The article title is 'WITHDRAWN: Behavioral abnormalities in young female mice following administration of aluminum adjuvants and the human papillomavirus (HPV) vaccine Gardasil.' The authors listed are Inbar R¹, Weiss R², Tomljenovic L³, Arango MT⁴, Deri Y⁵, Shaw CA⁶, Chapman J⁷, Blank M⁵, and Shoenfeld Y⁸. The abstract text states: 'This article has been withdrawn at the request of the Editor-in-Chief due to serious concerns regarding the scientific soundness of the article. Review by the Editor-in-Chief and evaluation by outside experts, confirmed that the methodology is seriously flawed, and the claims that the article makes are unjustified. As an international peer-reviewed journal we believe it is our duty to withdraw the article from further circulation, and to notify the community of this issue. The full Elsevier Policy on Article Withdrawal can be found at <http://www.elsevier.com/locate/withdrawalpolicy>. Copyright © 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved. PMID: [26778424](#) DOI: [10.1016/j.vaccine.2015.12.067](#) [PubMed - as supplied by publisher]'. On the right side, there are sections for 'Full text links' (with an Elsevier logo), 'Save items' (with an 'Add to Favorites' button), and 'Similar articles' (listing other withdrawn articles).

当該論文はその科学的健全性についての重大な懸念によって、編集長の要求によって撤去された。編集長のレビューと外部専門家の評価は、方法論が非常に誤ったものであり、論文が行った主張は正当化されないことを立証した。国際的な査読誌としてわれわれは論文を撤去してこれ以上目につれないようにし、また問題の核心(issue)をコミュニティに通知することはわれわれの義務だと信ずる。 [出版社からの提供による]

ScienceDirectユーザーへの通知



Vaccine

Available online 9 January 2016

Withdrawn Article in Press — Note to users



WITHDRAWN: Behavioral abnormalities in young female mice

Note to users:

Withdrawn Articles in Press are proofs of articles which have been peer reviewed and initially accepted, but have since been withdrawn before being published in this publication. Reasons for withdrawal may be a decision by the author and/or editor, accidental duplication of an article elsewhere or because the content contravenes the Elsevier publishing policy in some way. Withdrawn Articles in Press are only visible to users when following an external link, e.g., a PubMed or DOI link. Such Withdrawn Articles in Press are not searchable or otherwise available in ScienceDirect.

(ScienceDirect)ユーザーへの通知

Withdrawn Articles in Press(WAP)は、査読後に当初は受理されたが、この出版物が出版される前に撤去された論文の証拠書類(proofs)である。撤去の理由は著者または編集者による決定、他との不慮の重複、内容が何らかの点でElsevierの出版ポリシーと矛盾するなどがあり得る。WAPは、ユーザーがPubMedやDOIリンクのような外部リンクをたどった際のみ閲覧可能である。そうしたWAPはScienceDirectにおいて検索または他の手段で閲覧できない。

著者Shoenfeldによる証言(報告)

LETTER TO THE EDITOR

Prof. Shoenfeld refers to Dr. Helen Petousis-Harris' attack on Dr. Manuel Martinez-Lavin's article. Clin Rheumatol 2016; 35: 833–834

I would like to draw your attention to our experimental model study of Gardasil in mice [10]. The article went through peer reviewing in the journal *Vaccine*, was accepted by one of the Editors—Prof. Danny Altmann—and appeared on the internet website version of the journal. Then by an individual decision of one Editor, Dr. G. Poland, who has conflict of interests with companies producing vaccines, it was withdrawn. A week later, 10 pages single-space reviewers' comments arrived to justify the post-factum withdrawal.

論文はVaccine誌で査読後、編集者のひとりであるAltmann教授により、受理され、同誌電子版に掲載された。その後、ワクチン企業と利益相反のある編集者のひとりであるPoland医師の個人的な判断により、掲載が撤去された。1週後に10ページのコメントが事後に掲載撤去を正当化する目的で送られてきた。

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。

HPVワクチン安全性に関わる動物試験論文の掲載後撤去

どのような内容の論文か

Immunol Res誌に掲載された論文

Immunol Res
DOI 10.1007/s12026-016-8826-6



ENVIRONMENT AND AUTOIMMUNITY

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

Rotem Inbar^{1,2} · Ronen Weiss^{3,4} · Lucija Tomljenovic^{1,5} · Maria-Teresa Arango^{1,6} · Yael Deri¹ · Christopher A. Shaw⁵ · Joab Chapman^{1,7} · Miri Blank¹ · Yehuda Shoenfeld^{1,8}



Yehuda Shoenfeld

© Springer Science+Business Media New York 2016

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 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 7.5 months of age, Gardasil and Al-injected mice spent significantly more time floating in the forced swimming test (FST) in comparison with 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 4.5 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 which measures locomotor activity. These results indicate that differences observed in the FST were unlikely due to locomotor dysfunction, but rather due to depression. 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. 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.

Keywords Gardasil · Aluminum · ASIA syndrome · Autoantibodies · Autoimmunity · Neuroinflammation

論文のタイトルと目的

「アルミニウムアジュバントとHPVワクチンGardasil投与後における雌マウスの行動異常」

- ワクチンアジュバントとワクチンは、感受性の強い個体において自己免疫および炎症症状を惹起することがある。
- 多くのエビデンスがワクチン曝露においてアルミニウムがヒトや動物に毒性を示しているにもかかわらず、現在の多くのワクチン臨床試験がアルミニウムアジュバントをプラセボとして用いている。
- われわれは雌マウスにおいて、アルミニウムアジュバントとHPVワクチンGardasilの行動・炎症パラメーターに及ぼす効果を、真のプラセボと対比することで評価することにした。

行った動物実験

臨床でHPVワクチン接種後の神経学的症状、自己免疫症状が問題となっていることから

1. 行動薬理学試験（動物の行動に与える影響）

- 1) 強制水泳試験（運動機能と抑うつ）
- 2) 階段装置試験（運動と探索行動）
- 3) 新規物体認識試験（認識機能）

2. 一部の動物について免疫組織化学的分析

- 1) 脳組織を採取し組織学的検査
- 2) 血液を採取して血清学的分析

行った動物実験(つづき)

実験群

溶媒対照、アルミニウム水酸化物、ガーダシル、
ガーダシル+百日咳トキシン[脳血液関門の破壊を意図]

6週齢雌マウス

1日置きに3回注射

投与量は体重当たりヒトと等価

接種後3か月、6か月時点で行動薬理学試験

脳組織学的検査と血清学的分析は接種後3か月の行動薬理学的試験の直後一部マウスで

行動薬理試験結果

1. 著者たちは結果の出にくい(次のスライド参照)体重当たり換算量を投与しているにもかかわらず、臨床用量の約10分の1相当量で、分散分析で強制水泳試験、階段装置試験で有意な差異(行動異常)が観察された。
2. 強制水泳試験では、ガーダシルとアルミニウムは溶媒対照と比較して、無動時間を有意に延長した。他の試験結果と総合して観察された差異は、運動機能不全でなく抑うつによることが示唆された。

無動時間:呼吸および浮くために必要な動作以外は動かないでいる時間

[参考] 動物とヒトでの投与量の対応

1. 動物での安全性試験の目的・原則

ヒトでの毒性を予測し、ヒトを害作用から守る。

通常のヒト投与量よりも多く用いることで、検出力を高める。

長い期間用いることでまれな害作用を予測するのは常用手段。

2. またAUC(血中濃度曲線下面積)での対応が可能でない場合は、**体重よりも体表面積あたりでの換算**が優れることが知られており、動物のNOAELs(害反応の見られない用量)からヒトでの等価用量(HED)への換算はこれによる。

米国FDAのGuidance for Industry(2005)には体表面積を基盤とした簡易換算表が掲載されており、例えば経口毒性試験の**マウスNOAEL100mg/kgは、ヒト等価量では8.13mg/kg (100/12.3)**となる。

免疫組織化学的試験結果

1. HPVワクチンを注射した2つの群において、抗体レベルの上昇が観察された。アルミニウムのみでの注射では上昇は見られなかった。
2. ガーダシルを接種した群から採取した抗HPV抗体は、マウス脳のたん白抽出物と交差活性を示した。
3. ガーダシルを注射したマウスの間脳CA1領域における免疫組織化学分析は、ミクログリアの活性化(炎症変化)を示した。
4. ガーダシルは、そのアルミニウムアジュバントとHPV抗原を媒介として、神経炎症と自己免疫反応を惹起し、さらには行動変化をもたらすと考えられた。

著者たちの結論

1. この研究は、長期間の臨床利益が証明されていないワクチンが子宮頸がん予防にベネフィットがあるとして大量に用いられ、**複数の神経組織抗原と免疫交差反応を引き起こし得ることに焦点をあて、注意喚起するものである。**
2. とりわけ最近のHPVワクチンにリンクした**神経学的有害事象報告の継続的増加に考慮が必要である。**
3. 最後に、今回のデータに基づいて、**ワクチン安全性試験で適切なプラセボを使用する新たなガイドラインが求められる。**

HPVワクチン安全性に関わる動物試験論文の掲載後撤去

今回の事件の背景と課題

本事件の背景

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う、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。

1つは、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。

いま1つは、とりわけこの論文が、HPVワクチンの開発時点から一貫してとられている臨床試験でのアルミニウムを含む「プラセボ」の使用を明白なデータとともに厳しく批判していることである。

臨床試験でのアルミニウム含有「プラセボ」

今回の論文で著者たちが強く批判している安全性上の重大問題に、ワクチン企業がEMA(欧州医薬品庁)など行政に及ぼす強い影響のもとで、**今も、アルミニウムアジュバントやそれらを含むワクチン(B型、A型肝炎ワクチン)が、ワクチンの安全性をみる際の「プラセボ」対照(!!)として用いられていることがある。**

ガーダシル申請資料概要での記載 (臨床概要177ページ)

アルミニウムを含まないプラセボの使用は米国規制当局の要求で行われた。この第3相若年者安全性試験(018試験)は、第3相試験でアルミニウムを含まないプラセボを使用した唯一の試験である。本試験は実施中である。

[その後終了したが、データは不十分な形でしか公開されていない]

結論

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。

謝辞

本事件に関する情報収集等にご助力いただいた
HESTIC (健康環境科学技術国際コンサルティング) 主
幹・遠山千春 東京大学名誉教授に感謝申し上げます。

ご清聴ありがとうございました。

連絡先

片平 katahirakiyohiko@gmail.com

寺岡 teraoka@carrot.ocn.ne.jp