EDITORIAL

CLINICAL TRIAL – THE MINAXOLONE STORY*

IT IS A TRUISM, perhaps, that the physician's first responsibility is to his patient; but for the physician involved in the clinical investigations of a new drug, there is the additional responsibility of ensuring that any new drug which is to be administered to humans will secure some improvement or significant advance in the care of patients in the future. This responsibility has been clearly enunciated.¹ In anaesthesia, the situation is very clear. There are many satisfactory anaesthetic agents available. For a new intravenous anaesthetic agent to be acceptable, it must be either more effective, or have fewer undesirable side effects than its predecessor.

By the time a new drug is ready for clinical trial, it has undergone extensive evaluation to determine its efficiency and potential toxicity in both isolated organ preparations and in intact animals.

It was at this stage in its development that Minaxolone was presented as a potent and rapidly acting new intravenous steroid anaesthetic with a short duration of action and a rapid recovery. It was considered suitable for both the induction and maintenance of anaesthesia in animals and in man. A water soluble compound with a potency in animal studies three times that of alfathesin (CT 1341), it appeared to be devoid of the undesirable properties previously documented with steroid anaesthetics; in particular, the thrombophlebitis associated with hydroxydione and the anaphylactoid effects seen with both propanidid and alfathesin. Extensive animal investigations (in the mouse, rat, rabbit, cat, dog and monkey) had indicated that it should prove at least as free from untoward effects as other anaesthetic agents currently in use. The drug was, then, ready for clinical trial in man.

A clinical trial is essentially a bioassay of the response of a new drug in man. There are four logically necessary and distinct stages. In Phase I trials the drug is introduced *for the first time* to

L'ESSAI CLINIQUE DU MINAXOLONE ET SON HISTOIRE*

IL EST CONNU comme une vérité de La Palisse que la première responsabilité du médecin va à son malade; mais lorsqu'il participe aux essais cliniques d'un nouveau produit pharmaceutique, celui-ci s'impose une responsabilité additionnelle: le moins qu'on puisse attendre d'une nouvelle drogue qu'on administre à l'humain, c'est qu'elle laisse entrevoir une amélioration de la qualité des soins dans un avenir plus ou moins rapproché. Cette responsabilité ne pourrait être énoncée de façon plus claire.¹ En anesthésie, cela saute aux yeux. Nous avons à notre disposition plusieurs agents satisfaisants. Pour qu'un agent intra-veineux soit acceptable, il doit être plus efficace ou avoir moins d'effets indésirables que ses prédécesseurs. Au moment où une drogue atteint le stade des essais cliniques, elle a subi une évaluation rigoureuse pour déterminer son efficacité et sa toxicité potentielle tant chez les préparations d'organes isolés que chez l'animal intact.

C'est à ce stade de son développement que le minaxolone a été présenté comme un nouvel agent intraveineux puissant agissant rapidement et produisant un réveil rapide. On le considérait comme acceptable pour l'induction et le maintien de l'anesthésie tant chez l'animal que chez l'homme. Hydrosoluble, ce produit avait une puissance égale à trois fois celle de l'alfatésine (CT1341) et paraissait exempt des effets indésirables des anesthésiques stéroïdes: en particulier la thrombophlébite de l'hydroxydione et les propriétés anaphylactoides du propanidid et de l'alfatésine. Des recherches poussées sur l'animal (souris, rat, lapin, chat, chien et singe) montraient que le minaxolone ne causait pas plus de réactions nocives que les autres agents anesthésiques en usage présentement. L'agent était donc prêt pour l'épreuve clinique sur l'homme.

Les essais cliniques se définissent essentielle-

*The intravenous agent Minaxolone (CCI 12923, Glaxo Group Research Ltd.) was withdrawn from clinical trial in October, 1979. In withdrawing this drug the Company acted very responsibly. For this reason a general review of the Minaxolone story seems appropriate.

*L'agent intraveineux minaxolone (CCI 12923, Glaxo Group Research Ltd) fut retiré de la recherche clinique en octobre 1979. Ce faisant, la compagnie a agi de façon responsable. C'est la raison pour laquelle une revue générale de l'histoire du minaxolone paraît appropriée.

human subjects. Single doses of the drug are given to volunteers to determine the dose-response curve and thus the therapeutic range. Detailed laboratory investigations are carried out to determine the response of all vital body systems. Pharmacokinetic studies are undertaken to assess bioavailability, plasma clearance, and the rate, route and character of excretion. If the results of these single dose studies are acceptable, multiple dose trials and the assessment of successive administrations then commence, again in volunteers.

Following successful Phase I studies, new drugs are assessed progressively in Phase II, Phase III and Phase IV studies. Early Phase II aims to repeat, as closely as possible, the Phase I evaluation, but this time in patients. Late Phase II studies aim to provide evidence that the drug is therapeutically useful and to determine the role of the drug in clinical practice. Phase III determines the precise role of the drug in clinical practice. These studies must demonstrate that the drug is both safe and effective even when used in the relatively uncontrolled environment of the busy physician. In Phase IV the drug continues to be used under surveillance in general clinical practice.^{1,2}

The introduction of new pharmacological preparations is subject, of necessity, to thorough and severe testing. The historical development of these controls has been well documented.³ In North America, standards and conditions for the clinical evaluation of new agents are carefully laid down: in the United States by the F.D.A.; in Canada by Health and Welfare Canada. Minaxolone was issued for clinical trial in Canada only after the Health Protection Branch had approved the early Canadian studies under specific sections of the Canadian Food and Drug Regulations. Minaxolone was being issued for trial in Canada at the same time as it was to be assessed elsewhere in the world, and three Canadian centres were to be involved. This important event was a "first" for Canadian anaesthesia.

Of all of the centres concerned, a few planned Phase I trials. All others planned to assess the agent initially in patients undergoing surgical procedures. These centres were in fact becoming involved in Phase II studies. At Dalhousie University it was decided to produce dose response curves in volunteers to establish the ED₅₀ of this drug for the induction of anaesthesia. Furthermore, it was decided to conduct a small initial study in the baboon (*Papio cynocephalus/ anubis*). There were several reasons for this.

ment comme la recherche systématique de la réactivité biologique de l'humain mis en contact avec une drogue. On procède avec logique par quatre étapes aussi distinctes qu'essentiellles. Dans la phase I, l'agent est administré à des volontaires sous forme d'une dose unique pour déterminer sa relation dose-effet et ainsi connaître sa portée thérapeutique. Des études de laboratoire élaborées permettent de déterminer la réactivité des systèmes vitaux, pendant que des études pharmacocinétiques en évaluent la biodisponibilité, la clearance plasmatique ainsi que la rapidité, la voie et le mode d'excrétion. Si les résultats de cette étude à doses simples sont favorables, on peut se permettre d'évaluer les effets de l'administration de doses multiples et successives en faisant toujours appel à des volontaires.

Si la phase I est couronnée de succès, on entreprend progressivement les phases II, III et IV. Au début de la phase II, on reprend d'aussi près que possible sur des patients les épreuves de la phase I. En fin de phase II, l'étude cherche à prouver l'utilité thérapeutique de l'agent et à déterminer son rôle en clinique. La phase III détermine avec précision son utilisation clinique. Cette épreuve doit démontrer la sécurité et l'efficacité du produit même lorsqu'il est utilisé dans des conditions normales d'exercice. En phase IV, on utilise l'agent sous surveillance en pratique courante.

Un nouveau produit pharmaceutique est nécessairement soumis à des épreuves complètes et sérieuses. L'histoire, comme l'évolution de ces contrôles, a été fort bien documentée. En Amérique du Nord, les standards et les conditions nécessaires à l'évaluation clinique de nouveaux médicaments ont été déterminés avec soin: aux Etats Unis par le Federal Drug Administration et au Canada par Santé et Bien-être Canada. Le minaxolone a été distribué pour épreuve clinique au Canada seulement une fois que la Direction Générale de la Protection de la Santé eût approuvé les études canadiennes préliminaires entreprises sous des sections spécifiques de la loi des Aliments et Drogues du Canada. Le minaxolone parvenait à y trois centres canadiens impliqués dans l'évaluation en même temps qu'ailleurs dans le monde. Cet événement était une "première" pour l'anesthésiologie canadienne.

Dans certains des centres choisis, on entreprit des études de phase II sur des patients qui subissaient une intervention chirurgicale. A l'Université Dalhousie, on décida de tracer des courbes de relation dose-effet sur des volontaires dans le but

The highest order sub-human primate previously exposed to Minaxolone had been the *Cynomolgus* monkey (*Macaca fascicularis*). *Macaca fascicularis* is the lightest of the macaques, with a weight range of 3.5–8.3 kg for males and 2.5–5.7 kg for females.⁴ Relatively small animals of body weight range 2.06–2.34 kg had been used in the pre-clinical animal studies. Experience with a larger primate, the baboon, with a 6–40 kg body weight range would hopefully allow a better prediction of dosage for induction of anaesthesia in man.

In addition, in the study of Hope *et al.*⁵ when alfathesin was given to unpremedicated volunteers in a Balanced Incomplete Block Design (BIBD), the severity and quantity of untoward excitatory effects (muscle movements, hiccupping, coughing, etc.) and salivation was such that it was considered advantageous to have direct experience of Minaxolone in primates, and only thereafter to finalize the human volunteer protocol. It was known that excitatory effects had been seen with Minaxolone in the *Cynomolgus* monkey after both intramuscular and intravenous injection although, in all other aspects, the drug appeared to have the properties of an ideal induction agent.

The results of the baboon study spelled disaster. The observed and measured cardio-respiratory responses showed no significant alteration attributable to Minaxolone; the neurological and motor responses appeared equivalent to those described for the *Cynomolgus* monkey; but the untoward excitatory events appeared to be significantly greater than those described in any previous study. In the baboon, the response varied within and between animals, from fine tremor and localized motor twitching and jerking through major and prolonged twitching and jerking, to tonic-clonic convulsive activity. Phases of hypertonus and hyper-reflexia and opisthotonus were seen. Spontaneous in onset, this activity could be provoked and magnified by tactile and auditory stimuli. During this activity, obvious fear and awareness were shown by the animals which otherwise might euphemistically be considered to be under pharmacological restraint. These unwanted responses, once established, could not always be suppressed by additional administration of Minaxolone. In one animal, intravenous diazepam was administered until the eyelash reflex was lost, but even this did not suppress the excitatory effects completely.

The baboon study was halted and the observations reported to Glaxo. A request for all possible

de connaître la dose efficace pour cinquante p. cent des sujets (ED_{50}) lors de l'induction de l'anesthésie. De plus, il fut décidé de mener une petite étude préliminaire sur le babouin (*papio cynophalus/anubis*). Il y avait plusieurs raisons pour cela.

Le primate le plus évolué auquel on avait administré auparavant le minaxolone avait été le singe *Cynomolgus* (*Macacaca Fascicularis*). C'est le plus petit de l'espèce des macaques, avec un poids situé entre 3.5 et 8.3 kg pour les mâles et entre 2.5 et 5.7 kg pour les femelles. Des animaux relativement petits de l'ordre de 2.06 à 2.34 kg avait été utilisés pour les études pré-cliniques. Grâce à l'expérience obtenue chez un primate plus gros, le babouin, pesant entre 6 et 40 kg, on espérait obtenir une prédiction plus appropriée de la dose d'induction requise pour l'homme.

De plus, dans l'étude de Hope et collaborateurs lorsqu'on administrait l'alfatesine à des volontaires non prémédiqués dans un test de bloc incomplet casualisé, la gravité et le nombre des réactions d'excitation indésirables (mouvements musculaires, hoquets, toux, ext...) et la salivation furent telles qu'on a décidé qu'il serait avantageux d'obtenir une expérience directe du minaxolone sur les primates, et de ne finaliser le protocole sur les volontaires humains que plus tard. On savait que les réactions d'excitation avaient été constatées avec le minaxolone sur le singe de race *Cynomolgus* après l'administration intramusculaire ou veineuse mais que sous tous les autres aspects, l'agent n'était pas loin de posséder les propriétés de l'agent d'induction idéal.

Sur le babouin, les études furent désastreuses. Les réactions cardio-respiratoires observées et mesurées ne démontraient pas d'altérations significatives imputables au minaxolone; la réactivité neurologique et motrice, semblait identique à celle décrite avec le singe *Cynomolgus*; mais les effets secondaires indésirables apparurent plus grands que ceux qu'on avait décrits auparavant. Sur le babouin, la réponse était variable d'une fois et d'un animal à l'autre, passant des tremblements fins, des fasciculations et des secousses prolongées jusqu'à l'hyperréflexie et l'opisthotomos. Le déclenchement de ces phénomènes se faisaient de façon spontané mais pouvait être amplifiés par des stimuli tactiles et auditifs. Pendant cette activité un état de peur et de conscience ont été constatés chez ces animaux qui auraient du être sous contrainte pharmacologique si on peut se permettre cet euphémisme. Les réactions indésirables une fois établies ne

information concerning excitatory events observed in other trials resulted in the receipt of detailed observations of untoward events which were known to the Company. The early Phase II studies had shown an incidence of excitatory events somewhere between ten and seventy percent. Many of these were minor. A major incident was defined by Glaxo as an event which had interfered with either the well-being of the patient or the anaesthetic or surgical procedure and which required active intervention from the anaesthetist. A total of 28 such events occurring in 306 patients had been noted. It may be true, as was suggested, that the criteria were too strict and that the anaesthetists were 'actively' looking for such events. The incidents may even have been 'due to causes other than those relating to Minaxolone'.⁶ However, this information coupled with the results of the baboon study made it impossible to proceed with the Phase I trial in volunteers at Dalhousie.

Glaxo arranged a conference for all those involved in the clinical trial of Minaxolone, in London, England, in October, 1979; but even before it met, Minaxolone was withdrawn from clinical trial by the Company. This withdrawal was precipitated by observations made in each of two rats following a long-term, small-scale toxicological investigation of Minaxolone made by Glaxo Group Research Ltd.⁷ The Committee on the Safety of Medicines in the U.K. and the Regulatory Authorities in all relevant countries were informed.

At the Conference the early clinical data was presented. The Phase I trials showed the drug to have marked excitatory effects, and to have a prolonged recovery particularly after repeat dosage and in infusion studies. Furthermore, the half-life of the drug and the ability to recover it or its metabolites completely in man came under scrutiny. Phase II results also demonstrated that the drug had marked excitatory effects, although many of the clinicians involved felt that these unwanted effects could easily be "tamed", in most instances, with other drugs commonly used in anaesthesia.

However, to be able to "tame" this agent with other drugs (e.g. narcotics, general anaesthetics) is not the answer for coping with its untoward effects. Such a prerequisite for the administration of Minaxolone could never be assured.

Many questions remain to be answered about Minaxolone. Already further toxicological studies have been established by Glaxo to investigate the problem with Minaxolone. These will

pouvaient pas toujours être supprimées par l'administration additionnelle de minaxolone. A un animal, on a administré du diazepam par voie veineuse jusqu'à la disparition complète du réflexe palpébral mais sans réussir à supprimer complètement les réactions d'excitation.

L'étude sur le babouin fut arrêtée et ses résultats rapportés à Glaxo. Une demande pour tous les renseignements possibles concernant les réactions d'excitation observées pendant d'autres essais permit l'obtention de toutes les observations de réactions indésirables connues par la compagnie. Les études initiales de deuxième phase avaient montré une incidence de phénomènes d'excitations de l'ordre de 10 à 70 p. cent. Plusieurs de ces phénomènes étaient mineurs. Un incident majeur était défini par Glaxo comme un événement qui gênait, soit le bien-être du patient soit le déroulement de l'anesthésie ou de l'opération et nécessitait une intervention directe de la part de l'anesthésiste. Un total de vingt-huit événements de ce type ont été démontrés sur 306 patients. Il a été suggéré, que les critères étaient trop stricts et que la recherche systématique de ces événements pouvait fausser les résultats. Ces incidents auraient même pu survenir sans l'administration de minaxolone. Cependant, ces renseignements s'ajoutant aux résultats de l'étude sur le babouin rendirent impossible la continuation des essais de phase I sur les volontaires de l'Université Dalhousie.

Glaxo organisa une conférence pour tous ceux qui participaient aux essais cliniques sur le minaxolone à Londres en octobre 1979, mais avant même cette réunion l'épreuve clinique du minaxolone était interrompue par la compagnie. Ce retrait fut précipité par des observations faites sur deux groupes de rats après une étude toxicologique de longue durée mais sur une petite échelle menée pour le groupe de recherche de Glaxo. Le comité sur la sécurité de la médecine au Royaume-Uni et les organismes régulateurs de tous les pays concernés furent avertis.

On présenta à la conférence les données cliniques initiales. Les essais de la phase I ont démontré les réactions d'excitation du produit, et la période d'éveil prolongée particulièrement après la répétition des doses et les perfusions continues. De plus, la demie-vie du produit, la récupération complète ou incomplète sous forme de métabolite chez l'humain ont été remis en cause. Les essais réalisés à la phase II ont aussi fait la preuve que l'agent anesthésique possédait une activité excitatoire importante, bien que

take some time to complete. It is unlikely that Minaxolone, in its present formulation, will be seen again.

One fact is clear: Phase II studies are not the vehicle for the initial assessment of the pharmacological response of a new drug in man. It is understandable, perhaps, because Minaxolone is an agent capable of inducing anaesthesia, and as such is less likely to be used on its own, that Phase II trials were begun before adequate Phase I data were available.

Nevertheless, it is difficult to justify just because it is an anaesthetic drug. Many anaesthetic drugs are already available. A new agent should be more effective or have markedly reduced side effects or have other benefits. Had the results of the baboon studies, and the Phase I clinical trials been available before Phase II trials of Minaxolone began, it is questionable that these Phase II trials would have been inaugurated.

The responsibility for maintaining the highest standards in the clinical trial of new drugs must be shared equally by the Pharmaceutical Companies and the clinical investigators. The rules are there for guidance of both.

As an interesting sidelight, the Dalhousie University group has since conducted trials of sodium thiopentone, sodium methohexitone and alfathesin in the baboon. One of the questions raised in relation to the Minaxolone results was whether they were species specific. The responses in the baboon, for each of these drugs, are directly comparable with those seen in man.

CHARLES E. HOPE

REFERENCES

1. MELMON, K.L. & MORELLI, H.F. (Eds.) *Clinical Pharmacology - Basic Principles in Therapeutics*, 1st ed. The Macmillan Company, New York, 1972.
2. PAULUS, H.E. *Development of New Drugs*, Ch. 6 in *Essentials of Pharmacology*, 1st ed., Ed: J.A. Bevan, Harper & Row, New York, 1976.
3. PENN, R.G. The state control of medicines: the first 3000 years. *Brit. J. Clin. Pharm.* 8: 307 (1979).
4. ROONWAL, M.L. & MAHNOT, S.M. *Primates of South Asia*, Harvard University Press, Cambridge and London (1977).
5. HOPE, C.E., WILSON, T.W. & WYANT, G.M. Some Pharmacological Properties of Althesin (CT 1341) in Man. *Canad. Anaesth. Soc. J.*, 22: 572-586 (1975).
6. WALKER, S.R. Report of untoward events. Glaxo Group Research Ltd. Communication. 19th June, 1979.
7. HARRIS, D.M. & WALKER, S.R. Glaxo Group Research Ltd. Letter. 3rd October, 1979.

plusieurs parmi les cliniciens engagés dans l'étude avaient l'impression que ces effets indésirables pouvaient être aisément contrôlés dans la plupart des cas à l'aide d'autres médicaments d'usage courant en anesthésie.

Cependant, "dompter" un agent avec d'autres drogues (v.g. les narcotiques, anesthésiques généraux) n'est pas une solution acceptable. Plus encore dans le cas du minaxolone. Beaucoup de questions sur le minaxolone restent sans réponse. Déjà, des études plus poussées sur la toxicologie ont été entreprises. Elles nécessiteront encore beaucoup de temps. Il est peu probable que le minaxolone sous sa forme actuelle soit remis en circulation.

Un fait demeure certain: les études de phase II ne devraient jamais servir au départ pour évaluer l'activité pharmacologique d'un nouveau médicament chez l'homme. Le minaxolone étant un agent d'induction pour l'anesthésie ne pouvant être utilisé à d'autres fins, on peut comprendre qu'on ait débuté les essais de phase II avant que les données recueillies dans la phase I ne soient disponibles.

Cependant, cela est difficilement justifiable car plusieurs agents sont présentement disponibles. Un nouvel agent devrait être plus efficace et posséder moins d'effets secondaires ou encore procurer d'autres avantages. Si les résultats des études effectuées sur le babouin et les essais cliniques de la phase I avaient été disponibles avant qu'on ne commence les essais de la phase II, on peut se demander si la phase II aurait débuté.

La responsabilité pour le maintien des plus hauts standards lors d'essais cliniques de nouvelles drogues doit être répartie également entre les compagnies pharmaceutiques et les investigateurs cliniciens et ils doivent être régis par les mêmes règles.

De façon parallèle, le groupe de l'Université Dalhousie a conduit des essais avec le thiopenthal sodique, le methohexital sodique et l'alfatésine sur le babouin. Une des questions soulevées au sujet du minaxolone concernait la spécificité des réactions pour une espèce. La réponse du babouin pour chacun des agents mentionnés plus haut est comparable à celle qu'on rencontre chez l'homme.

CHARLES E. HOPE