

# Проблема злоупотребления участием в клинических исследованиях ранних фаз со стороны здоровых добровольцев

Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Шкребнёва И.И., Ключев Д.А.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

**Резюме.** В настоящей статье авторы затрагивают важную проблему практики клинических исследований ранних фаз — проблему злоупотребления участием в исследованиях со стороны здоровых добровольцев («профессиональное» волонтерство). Злоупотребление участием в клинических исследованиях несёт в себе значительные риски не только для самих добровольцев, но и для разработчиков новых лекарственных препаратов, нанося последним ощутимый экономический ущерб. Данной проблеме уделяется особое внимание со стороны профессионального сообщества западных стран. В зарубежных нормативных документах, регулирующих ранние фазы клинических исследований, представлены рекомендации по внедрению различных мер контроля и профилактики «профессионального» волонтерства. Наиболее эффективным инструментом признаны централизованные электронные регистры (базы данных) здоровых добровольцев, которые созданы на территории ряда стран Европы и Северной Америки. При этом регистры добровольцев различаются по структуре, объёму собираемой информации, типам финансирования и управления. На примере системы TOPS, которая используется центрами 1-й фазы Великобритании, описан алгоритм работы таких регистров. В заключении авторы призывают регулятора и фармацевтические компании обратить особое внимание на данную проблему, ставшую актуальной и для отечественной практики клинических исследований ранних фаз. Необходимо совершенствовать нормативную базу, регулиющую данный аспект, а также создавать централизованные регистры здоровых добровольцев с учётом международного опыта.

**Ключевые слова:** клинические исследования ранних фаз; здоровые добровольцы; профессиональное волонтерство; регистр добровольцев

**Для цитирования:**

Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Шкребнёва И.И., Ключев Д.А. Проблема злоупотребления участием в клинических исследованиях ранних фаз со стороны здоровых добровольцев // *Качественная клиническая практика*. 2018;2:58–63. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10045.

**The problem of over-volunteering in early phase clinical trials**

Fitilev S.B., Vozzhaev A.V., Shkrebniova I.I., Kliuev D.A.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

**Abstract.** This article discusses important problem of early phase clinical trials — over-volunteering. The overlapping or dual enrollment of healthy volunteers is a potential high risk not only to study subjects, but also to commercial sponsors because it could cause the delay in advancement of promising drug candidates. The problem of over-volunteering is paid special attention by clinical research professionals in foreign countries. Guidelines for early phase clinical trials recommend implementation of different control and prevention measures of multiple enrollment. The most effective instrument to prevent over-volunteering is considered to be a central internet-based registry of healthy volunteers. Such registries operate in various countries and differ in structure, scope of information collected, types of funding and management. The general operating principles of such registries are described on the example of TOPS data base. TOPS is a special system to prevent over-volunteering that is used by UK phase 1 units. In conclusion, authors urge regulatory authorities and pharmaceutical companies to approach this problem closely because over-volunteering is already a burning issue in our country. It is essential to improve relevant regulatory framework and launch central registries of healthy subjects with regard to international experience.

**Keywords:** early phase clinical trials; healthy volunteers; over-volunteering; registry of healthy subjects

**For citations:**

Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, Kliuev DA. The problem of over-volunteering in early phase clinical trials. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;2:58–63. (In Russ). 2018;2:58–63. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10045.

## Введение

Клинические исследования (КИ) ранних фаз являются ключевым этапом разработки нового лекарственного препарата (ЛП) и заслуженно считаются исследованиями повышенного риска. Научная ценность получаемых данных о профиле безопасности и фармакологических свойствах исследуемого препарата (ИП) особенно высока, так как определяется дальнейшая судьба новой молекулы.

Здоровые добровольцы, которые принимают участие в КИ ранних фаз, обычно получают вознаграждение в виде денежной компенсации за потраченное время и доставленные неудобства. Именно финансовая выгода, а не альтруизм, является главным стимулом для подавляющего большинства добровольцев [1]. В связи с этим всегда присутствовал риск того, что данная практика может побудить некоторых добровольцев злоупотреблять участием в КИ и стать «**профессиональными добровольцами**» [2]. При этом следует уточнить, что термин «профессиональный» в данном контексте имеет негативное (отчасти ироничное) значение и поэтому употребляется авторами в кавычках. К такому злоупотреблению относится не только одновременное участие добровольца в двух и более исследованиях, но и несоблюдение установленных нормативными документами требований к частоте участия. В зарубежной литературе злоупотребление добровольцами участием в КИ обозначается термином «**over-volunteering**» (дословный перевод с английского языка — «излишнее/чрезмерное волонтерство/добровольчество»).

По данным американских коллег «профессиональные» добровольцы в США могут зарабатывать до 30 000 долларов в год, превратив участие в исследованиях в полноценную работу [3]. Добровольцы активно регистрируются в социальных сетях, вступают в группы своих единомышленников и даже объединяются в целые ассоциации, обмениваясь опытом и получая информацию о новых исследованиях. Более того, в США существует профессиональный интернет-журнал под названием «*Guinea pig zero*» (в переводе с английского языка — «нулевой подопытный кролик»), целевой аудиторией которого являются субъекты КИ. В журнале освещаются вопросы биоэтики и истории КИ, размещается информация о различных исследованиях и клинических центрах, а также публикуются реальные истории о «приключениях подопытных кроликов» [4].

Однако злоупотребление участием в КИ ранних фаз несёт в себе существенные риски как для самих добровольцев, так и для разработчиков нового лекарственного препарата (Спонсоров). С одной стороны, возрастает риск причинения вреда здоровью добровольцев в результате воздействия на организм нескольких изучаемых препаратов. При этом оказание адекватной медицинской помощи таким добровольцам может быть затруднено в виду отсутствия у врачей информации о том, какие препараты они получали или получают, принимая

участие в других исследованиях. С другой стороны, по причине такого злоупотребления могут быть искажены результаты исследований и их достоверность. Потеря достоверности исследования в понимании «профессионального» добровольца наносит только коммерческий ущерб Спонсору без больших последствий. Однако на практике такой доброволец подвергает опасности будущих пациентов. Таким образом, злоупотребление участием в исследованиях ведёт к нарушению основных положений догмата международных правил проведения КИ (ICH GCP): обеспечение истинных и достоверных результатов КИ; соблюдение прав, безопасности и благополучия участников КИ [5].

Кроме того, более высокая частота нежелательных явлений на фоне исследуемого препарата в результате нераскрытого взаимодействия с другим препаратом может задержать продвижение перспективных лекарственных средств или ограничить их использование в будущем. Изучение неожиданных результатов исследования, вызванных двойным участием добровольцев, использует дополнительные ресурсы Исследователей и Спонсоров и приводит к «трению» внутри системы, что препятствует разработке новых лекарственных препаратов [6].

В последние годы российские исследователи так же, как и их зарубежные коллеги, довольно часто сталкиваются с «профессиональными» добровольцами и эпизодами злоупотребления участием в исследованиях классической 1-й фазы и биоэквивалентности. Прекрасно осознавая все риски, связанные с злоупотреблением участием добровольцев в КИ ранних фаз, исследователям приходится находить всевозможные способы противодействия «профессиональному» волонтерству в своей рутинной деятельности. Однако в виду отсутствия единого систематического подхода, а также поддержки со стороны фармацевтических компаний и регуляторных органов, это не приносит желаемого эффекта. Более того, отечественная нормативная база в сфере КИ не уделяет данному вопросу практически никакого внимания. Так, в методических рекомендациях по оценке биоэквивалентности лекарственных средств один из критериев «невключения» добровольцев в исследование сформулирован следующим образом: «участие в клиническом исследовании лекарственных препаратов менее чем за 3 месяца до начала исследования» [7]. При этом в «старом» приказе 1992 года, который в настоящее время носит лишь рекомендательный характер, указано, что «интервал между испытаниями должен быть не менее 6 месяцев» [8]. Таким образом, лишь в двух документах представлены несогласованные требования к частоте участия добровольцев в исследованиях ранних фаз, в то время как непосредственно рекомендации по мерам профилактики «профессионального» волонтерства отсутствуют.

Авторам статьи представилось интересным изучить западный опыт борьбы с «профессиональными» добровольцами, где сфера КИ ранних фаз развита более

широко и данному вопросу уделяется большое внимание как со стороны исследовательских центров, так и со стороны регулятора. В ряде зарубежных руководств изложены не только требования к допустимой частоте участия добровольцев в КИ ранних фаз, но и даны рекомендации по внедрению различных мер контроля и профилактики «*over-volunteering*». Кроме того, данная проблема постоянно освещается в ведущих зарубежных научных журналах.

### Меры профилактики «профессионального» волонтерства

Следует отметить, что среди зарубежных нормативных документов в области КИ ранних фаз, наиболее полно меры по мониторингу и профилактике «*over-volunteering*» описаны в руководстве по 1-й фазе Британской ассоциации фармацевтической промышленности [9]. Прежде всего, каждому исследовательскому центру ранних фаз предписано поддерживать собственную базу данных здоровых добровольцев и внимательно отслеживать частоту участия каждого добровольца в исследованиях центра. Количество испытаний, в которых может принять участие доброволец в течение 12 месяцев, должно зависеть от:

- типа и периода полувыведения ИП;
- пути введения и режима дозирования ИП;
- объёма и характера процедур исследования;
- общего объёма крови, взятой у добровольца.

Здоровые добровольцы не должны принимать участие в двух и более исследованиях одновременно, а также получать более 10 миллизивертов (мЗв) радиоактивности в течение 12 месяцев. В целом, рекомендуемый руководством минимальный период между системным приёмом исследуемых препаратов составляет 3 месяца. Однако в некоторых случаях может быть оправдан более короткий интервал, особенно при использовании хорошо изученных (зарегистрированных) препаратов с коротким периодом полувыведением и низким риском остаточного эффекта.

Для контроля за профессиональными добровольцами руководство рекомендует исследовательским клиникам (центрам) ранних фаз использовать следующие меры:

- подтверждать личность добровольца при каждом обращении в исследовательский центр;
- проводить собеседование с добровольцем, предупреждая о рисках, связанных с злоупотреблением участием в исследованиях;
- включать соответствующую информацию и предупреждения в информационный листок;
- вести реестр проводимых клинических исследований и субъектов, принимавших участие в них;
- контактировать с врачами общей практики;
- в рамках скринингового обследования проверять добровольцев на наличие признаков злоупотребления (например, следы от венепункций и электродов, характерные отклонения в клиническом анализе крови);

- использовать интернет-регистры здоровых добровольцев.

Более того, в данном нормативном акте содержится требование, чтобы в пакет документов для получения одобрения Этического комитета (ЭК) была включена информация о процедурах проверки одновременного или недавнего участия потенциальных субъектов в других исследованиях [9].

В руководстве по исследованиям биоэквивалентности Всемирной организации здравоохранения также даны рекомендации по ведению как собственных баз данных отдельными исследовательскими центрами или контрактными исследовательскими организациями (КИО), так и региональных или национальных регистров здоровых добровольцев с целью профилактики «*over-volunteering*». Такие базы данных должны обеспечивать постоянный доступ уполномоченных лиц к информации о статусе конкретного добровольца (актуальные контактные данные, дата и место последнего участия, дата последнего скрининга и др.). При этом медицинская документация добровольцев должна содержать информацию обо всех эпизодах участия в исследованиях [10].

Следует отметить, что описанные выше меры профилактики и контроля «профессионального» волонтерства, рекомендуемые к внедрению на уровне отдельно взятого исследовательского центра, уже взяты на вооружение некоторыми отечественными исследовательскими центрами ранних фаз. В частности, авторами настоящей статьи в своей практической деятельности используется «сквозная» первичная медицинская документация здоровых добровольцев (согласно рекомендациям ВОЗ), которая позволяет отследить историю участия каждого субъекта из пула добровольцев центра и, соответственно, исключает возможность злоупотребления. Также на уровне Стандартных операционных процедур исследовательского центра внедрён ряд мероприятий, предназначенных для выявления добровольцев, которые предпринимая попытки параллельно участвовать в нескольких исследованиях либо не соблюдают установленные временные промежутки между исследованиями, посещая другие центры.

Однако, как уже было сказано выше, данные мероприятия не приносят желаемого эффекта, так как у исследователей одного центра нет возможности получать информацию об участии таких добровольцев в других центрах. Именно поэтому на территории ряда западных стран созданы специальные электронные базы данных (регистры) здоровых добровольцев — участников КИ ранних фаз. Такие регистры содержат обезличенную информацию о добровольцах. Как минимум это уникальный код (идентификатор) добровольца и дата последнего дозирования исследуемым препаратом (если такое было). Доступ к такой базе имеют только представители Спонсоров/КИО и исследователи, зарегистрировавшиеся в системе. В настоящее время такие регистры используются в Великобритании, Франции, Бельгии, Германии, Нидерландах, Швейцарии, Испании, США и Канаде. При этом базы здоровых добровольцев

различаются по структуре, объёму собираемой информации, типам финансирования и управления (см. таблицу) [3, 6, 11, 12]. В ряде стран регистры добровольцев находятся под контролем государства и финансируются за счёт средств бюджета. При такой модели зачастую существует регуляторное требование об обязательном использовании базы данных клиническими центрами. В случае частной модели расходы на обслуживание покрываются пользователями системы (Спонсорами, КИО, центрами), а использование регистра является, как правило, добровольным [6].

Примечательно, что, несмотря на наличие региональных и национальных регистров здоровых добровольцев во многих странах Европы, на данный момент не существует единой централизованной базы данных на территории всего европейского региона, которая позволила бы осуществлять более эффективный контроль за так называемыми «добровольцами-туристами». Такие добровольцы путешествуют из одной страны в другую и бесконтрольно участвуют в КИ, пользуясь тем, что далеко не везде есть ограничения по гражданству на участие.

#### Централизованный электронный регистр здоровых добровольцев (на примере системы TOPS)

В Великобритании подавляющим большинством исследовательских центров 1-й фазы используется ин-

тернет-регистр TOPS (The Overvolunteering Prevention System — система профилактики профессионального добровольчества) – единая централизованная база данных здоровых добровольцев, участвующих в КИ ранних фаз на территории Соединённого Королевства. Данный регистр, по мнению многих западных специалистов, является одним из самых эффективных и удобных для пользователей. Среди преимуществ системы TOPS выделяют: быстрый доступ через интернет, простота в использовании, бесплатный доступ, техническая поддержка, отсутствие рекламы, надёжная защита персональных данных субъектов, низкие затраты на обслуживание, большой опыт работы регистра (с 2002 г.) [6, 13, 14].

При разработке системы было принято решение хранить в базе минимальный объём информации о каждом добровольце: в качестве уникального идентификатора субъектов — номер национального страхования граждан Великобритании (или номер паспорта и страна происхождения для иностранцев) и дату последнего дозирования ИП или отметку о том, что добровольцу никогда не вводили ИП. Для хранения и администрирования регистра TOPS была выбрана популярная система управления базами данных — «SQL Server», характеризующаяся высокой производительностью, надёжностью, возможностью шифрования данных и простотой в работе. Доступ к регистру осуществляется через вебсайт (<https://www.tops.org.uk>). Каждому поль-

Таблица

Электронные регистры здоровых добровольцев

Название регистра	Страна	Год начала работы	Управляющая организация	Способ идентификации субъектов	Платная/бесплатная	Добровольное/обязательное использование центрами
The Over-volunteering Prevention System (TOPS)	Великобритания	2002	Управление медицинских исследований Министерства здравоохранения Великобритании	Уникальный код (номер национального страхования гражданина Великобритании или номер паспорта и страна иностранного гражданина)	Бесплатная	Обязательное
Volunteer Inclusion Period (VIP)-Check	Бельгия, Германия, Нидерланды, Швейцария	1990	Частная компания «VIP-Check international»	Уникальный код (инициалы, дата рождения, пол, национальность)	Платная	Добровольное
Volontaires Recherches Biomédicales (VRB)	Франция	1990	Министерство здравоохранения Франции	Уникальный код (номер социального страхования, инициалы, дата рождения)	Бесплатная	Обязательное
Southern Switzerland Regional Registry (SSRR)	Швейцария (южный регион)	2000	Национальный научный фонд Швейцарии	Код добровольца (инициалы, дата рождения, пол, национальность)	Бесплатная для центров (оплачивает Спонсор КИ)	Обязательное
Clinical RSVP	США, Канада	2008	Частная корпорация	Дактилоскопия	Платная	Добровольное
Verified Clinical Trials (VCT)	США, Канада	2013	Частная корпорация	Дактилоскопия	Платная	Добровольное

зователю необходимо пройти процедуру регистрации и получить от администрации сайта индивидуальные «имя пользователя» и «пароль». Стоит отметить, что инициаторы создания системы TOPS на тот момент являлись ведущими сотрудниками коммерческого исследовательского центра 1-й фазы, поэтому во избежание конфликта интересов исследователи пытались найти независимого спонсора для управления регистром. Однако этого сделать не удалось и было решено основать благотворительную организацию с попечительским советом во главе [12].

При запуске регистра TOPS в 2002 г. управляющая организация утвердила алгоритм функционирования системы:

- пользователи должны получать согласие добровольца на хранение и обработку персональной информации;
- при регистрации добровольца система фиксирует текущую дату в качестве даты регистрации и уведомляет пользователя о любой предыдущей записи по данному субъекту, о дате последнего дозирования (или о том, что доброволец никогда не получал ИП) и об исследовательском центре, который внёс или обновил информацию о данном субъекте;
- пользователь может приступить к скринингу добровольца, если в регистре отсутствует запись о субъекте или соблюден рекомендованный интервал с момента последнего дозирования ИП;
- если на основании предыдущей записи о добровольце система сигнализирует о попытке злоупотребления, пользователь связывается с исследовательским центром, сделавшим данную запись, и уточняет информацию;
- в случае получения подтверждения о злоупотреблении пользователь отклоняет кандидатуру такого добровольца;
- при регистрации даты последнего дозирования пользователь имеет возможность внести дополнительную информацию об исследовании (например, исследование препаратов моноклональных антител или исследование радиоактивных агентов) [12–14].

По истечении первых десяти лет *Boyse M., et al.* подвели некоторые промежуточные итоги работы базы данных добровольцев TOPS. По данным авторов в системе зарегистрировалось 55 пользователей: 29 КИО, 5 фармацевтических компаний, 13 университетов и 8 больниц по всей Великобритании. За указанный период в базу была внесена информация о 124 806 добровольцах. При этом благодаря данному регистру частота зафиксированных эпизодов злоупотребления участием в исследованиях опустилась ниже 1 % [12].

Эффективность работы системы TOPS была также проанализирована посредством рассылки пользователям регистра вопросников. Заполненные вопросники были получены от 31 пользователя, из которых 90,3 % нашли данную систему быстрой и простой в использовании; 71,0 % отказались от включения добровольца в ис-

следование в результате полученной с помощью TOPS информации; 58,1 % выявили добровольца, который пытался одновременно участвовать в двух и более исследованиях; 64,5 % выявили добровольцев, которые пытались участвовать в исследовании менее, чем через 3 месяца после завершения исследования в другом центре. Кроме того, 25,8 % пользователей считают, что TOPS является сдерживающим фактором для «профессионального» волонтерства [13].

В начале 2013 г. система TOPS, которая зарекомендовала себя как эффективный инструмент профилактики «профессионального» волонтерства, была переведена под контроль Управления медицинских исследований (HRA) Министерства здравоохранения Великобритании [15]. Более того, с этого момента положительное заключение этической экспертизы исследования 1-й фазы, а также аккредитация на право проведения КИ 1-й фазы Управления по контролю за лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения (MHRA), стали вступать в силу при условии постоянного и корректного использования регистра TOPS исследовательскими центрами. Неудивительно, что к 2017 г. в системе зарегистрировалось уже 84 подразделения ранних фаз, что превысило почти в два раза количество пользователей до перехода регистра под государственный контроль. Таким образом, по оценкам экспертов HRA практически все исследовательские центры Великобритании, проводящие исследования 1-й фазы с участием здоровых добровольцев, используют регистр TOPS [14].

### Заключение

По мнению авторов, в текущей отечественной практике КИ ранних фаз проблема «профессионального» волонтерства требует особого внимания как со стороны регуляторных органов, так и со стороны фармацевтических компаний. Необходимо актуализировать и детализировать нормативные документы в части требований к периодичности участия здоровых добровольцев в исследованиях, а также дополнить их рекомендациями по профилактике «профессионального» волонтерства для исследовательских центров и КИО.

Исходя из опыта западных стран, действенным решением проблемы может стать создание централизованного (национального или регионального) регистра добровольцев — участников КИ ранних фаз. Регистр позволит не только минимизировать риски, ассоциированные с злоупотреблением участием в КИ, но и сделать рекрутинг добровольцев более результативным, предотвращая ненужные затраты. Особенно актуальным является создание такого регистра для центрального региона нашей страны, где сосредоточено наибольшее количество профильных исследовательских центров. При этом наиболее эффективной представляется государственная модель управления регистром добровольцев, а его использование должно быть обязательным при проведении исследований ранних фаз.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой под-

держки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

**Участие авторов.** Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Возжаев Александр Владимирович**  
Автор, ответственный за переписку  
e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com  
Scopus Author ID: 57194398586  
SPIN-код: 8637-8963

доцент, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

**Vozzhaev Alexander**  
Corresponding author  
e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com  
Scopus Author ID: 57194398586  
SPIN code: 8637-8963

associate professor, FGAOU VO «RUDN University», Medical Institute, Department of General and Clinical Pharmacology, Russian Federation, Moscow

**Фитилёв Сергей Борисович**  
Scopus Author ID: 6701762621  
SPIN-код: 8287-8456

д.м.н., профессор, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

**Fitilev Sergey**  
Scopus Author ID: 6701762621  
SPIN code: 8287-8456

D.M., professor, Department of General and Clinical Pharmacology, FGAOU VO «RUDN University», Medical Institute, Russian Federation, Moscow

**Шкрёбнёва Ирина Ивановна**  
Scopus Author ID: 6505823859  
SPIN-код: 1105-5760

доцент, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

**Shkrebniova Irina**  
Scopus Author ID: 6505823859  
SPIN code: 1105-5760

associate professor, FGAOU VO «RUDN University», Medical Institute, Department of General and Clinical Pharmacology, Russian Federation, Moscow

**Клюев Дмитрий Алексеевич**  
аспирант, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

**Kliuev Dmitriy**  
post-graduate student, FGAOU VO «RUDN University», Medical Institute, Department of General and Clinical Pharmacology, Russian Federation, Moscow

## Литература / References

1. Tishler CL, Bartholomae S. The recruitment of normal healthy volunteers: a review of the literature on the use of financial incentives. *J Clin Pharmacol.* 2002;Apr;42(4):365–375. <https://doi.org/10.1177/00912700222011409>
2. Research on healthy volunteers. A report of the Royal College of Physicians. *J R Coll Physicians Lond.* 1986;Oct; 20(4):243–257.
3. Resnik DB, Koski G. A National Registry for Healthy Volunteers in Phase 1 Clinical Trials. *JAMA.* 2011;Mar 23;305(12):1236–1237. DOI:10.1001/jama.2011.354
4. Tishler CL, Bartholomae S. Repeat participation among normal healthy research volunteers: professional guinea pigs in clinical trials? *Perspect Biol Med.* 2003 Fall;46(4):508–520. DOI:10.1353/pbm.2003.0094
5. Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2).
6. Kupetsky-Rincon EA, Kraft WK. Healthy Volunteer Registries and Ethical Research Principles. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;Jun;91(6):965–968. DOI:10.1038/clpt.2012.32
7. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания МЗСР РФ. – М.: 2008. [Otsenka bioekvivalentnosti lekarstvennykh sredstv. Metodicheskie ukazaniya MHSR RF. Moscow: 2008. (In Russ).]
8. Приказ Минздрава РСФСР от 25.08.1992 №235 «Об организации отделений клинических испытаний лекарственных препаратов на здоро-

вых добровольцах». [Prikaz Minzdrava RSFSR ot 25.08.1992 № 235 «Ob organizatsii otdelenii klinicheskikh ispytaniy lekarstvennykh preparatov na zdorovykh dobrovol'tsakh». (In Russ).]

9. Guidelines for phase 1 clinical trials, 2012 edition, ABPI.
10. Guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies (Annex 9), WHO Technical Report Series No. 996, 2016.
11. Zanini GM, Marone C. A new job: research volunteer? *Swiss Med Wkly.* 2005 May 28;135(21-22):315–317. DOI: 2005/21/smw-10956
12. Boyce M, Walther M, Nentwich H, et al. TOPS: an internet-based system to prevent healthy subjects from over-volunteering for clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 Jul;68(7):1019–1024. DOI:10.1007/s00228-012-1231-8
13. Boyce M, Walther M, Kirk J, et al. Survey of users of TOPS, an internet-based system to prevent healthy subjects from over-volunteering for clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 Oct;69(10):1757–1760. DOI:10.1007/s00228-013-1534-4
14. Allen C, Francis G, Martin J, Boyce M. Regulatory experience of TOPS: an internet-based system to prevent healthy subjects from over-volunteering for UK clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017 Dec;73(12):1551–1555. DOI:10.1007/s00228-017-2329-9
15. The Over-Volunteering Prevention System. <https://www.hra.nhs.uk/about-us/committees-and-services/the-over-volunteering-prevention-system/>