

[原著論文]

非がん性慢性疼痛患者における
オピオイド鎮痛薬からの切り替え投与による
フェンタニル貼付剤の有用性杉浦 宗敏*¹ 長瀬 幸恵*^{2,*3} 黒田誠一郎*^{2,*3} 岩瀬 哲*⁴
中島 由紀*¹ 中島 克佳*² 鈴木 洋史*²^{*1} 東京薬科大学医薬品安全管理学教室^{*2} 東京大学医学部附属病院薬剤部^{*3} 東京大学医学部附属病院緩和ケア診療部^{*4} 東京大学医科学研究所附属病院緩和医療科

(2014年9月11日受理)

【要旨】 非がん性慢性疼痛患者にフェンタニル貼付剤 (FP) を12週の評価エンドポイントとして投与した時の、疼痛コントロールおよび副作用の発現状況について調査し、FPの有用性及び安全性について評価した。対象患者35名のうち、12週投与が継続できたのは25名で、疼痛コントロールは改善またはやや改善が18名 (NRS3 (VAS30) 以上改善1名, NRS1 (VAS10) 以上3 (30) 未満改善5名, NRS1 (VAS10) 未満改善12名)、やや悪化が7名 (NRS1 (VAS10) 以内悪化7名) だった。副作用の発現状況は、嘔気5名、便秘2名、倦怠感・眠気2名で、いずれも軽度 (CTCAE vol4.0 グレード1) だった。FP投与継続の有無との関連要因については、「ブプレノルフィンからの切り替えあり」「FPの増量あり」「悪心・嘔吐の発現あり」「倦怠感・眠気の発現あり」が、有意な関連要因と認められた ($p < 0.05$)。以上から、非がん性慢性疼痛患者の治療にFPの投与が有用であることが示された。

キーワード：非がん性慢性疼痛, フェンタニル貼付剤, 関連要因, ガイドライン

緒 言

2010年1月からフェンタニル貼付剤 (FP) が、非がん性慢性疼痛に対して適応が拡大された。その後、ブプレノルフィン貼付剤、トラマドール錠などのオピオイド鎮痛薬でも同様に適応が承認されたが、国内ではいずれも、難治性の非がん性慢性疼痛患者の治療に対して十分な使用経験はなく、その有効性及び安全性に関する報告も限られている¹⁻³⁾。一方、非がん性慢性疼痛患者は、がん性疼痛患者に比較して予測不能な長期間の薬剤投与が必要となり、副作用や薬物乱用・依存などが発生しないようにきめ細かい対応が求められる。以上から、オピオイド鎮痛薬の投与開始に際しては、慢性疼痛の包括的な診断基準やオピオイド鎮痛剤を含めた薬物治療全体の指針がまとめられた米国 Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) が策定したガイドライン⁴⁾ や日本ペインクリニック学会が発表した本邦のガイドライン⁵⁾ に即して対象患者を慎重に選択し、投与開始後は定期的な治療評価を行う必要があり、安易な投与を避けることが重要である。

今回、非がん性慢性疼痛患者にFPを投与した時の、疼痛コントロールおよび副作用の発現状況についてレトロスペクティブに調査した。調査結果から、投与が継続された要因を解析し、非がん性慢性疼痛患者へのFPの有用性及び安全性について評価した。

方 法

1. 患者の選択

東京大学医学部附属病院ペインクリニック科の外来診療において、オピオイド鎮痛薬または非オピオイド鎮痛薬により治療を行っていた非がん性慢性疼痛患者のうち、適応が拡大された2010年1月以降にFPの投与を開始した患者を調査対象とした。調査期間は、2010年2月から7月とした。

2. 調査内容

調査内容は、患者背景 (性別、年齢、病名)、FP投与開始前の薬剤および投与量、FP投与開始直後と12週後の投与量、FP投与直前および中止時または投与開始12週後の疼痛スコア (Numeric Rating Scale: NRS (または Visual Analog Scale: VAS)), 副作用 (悪心・嘔吐、便秘、倦怠感・眠気) の発現有無とその程度 (CTCAE vol4.0)、併用薬 (非ステロイド系消炎鎮痛薬、鎮痛補助薬、制吐

薬) およびレスキュー投与処方の有無, FPの投与継続有無と投与中止の理由とし, 投与開始12週後を評価のエンドポイントとして, 診療録の記載内容からレトロスペクティブな調査をした。なお, 切り替え後に投与されたFPはすべて, 72時間張り替え製剤であった。

3. FP投与継続の有無と関連要因の解析

FPの投与継続に関連する要因を解析するために, ロジスティック回帰分析(投与継続1, 投与中止0)による単変量解析を行った。危険率5%未満を有意な関連要因とした。なお, 統計解析はエクセル統計2008 for Windows Ver. 1.05を使用して実施した。

4. 研究における倫理的配慮

本研究は, 「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省平成20年改正)において観察研究に該当する。個人情報についてはすべて連結可能匿名化を行い, 患者のプライバシー保護に関して十分な配慮をした。

結 果

1. 患者背景

対象患者は, 計35名であった。患者背景を表1に示した。性別は, 男性20名, 女性15名, 平均年齢は61.7歳

(29~83歳)だった。疾患名は, 脊柱管狭窄症12名, 脊椎手術後疼痛症候群6名, 複合性局所疼痛症候群4名, 頸椎症3名など, 計11疾患と多様だった。FPへの切り替え直前の投与薬剤は, ブプレノルフィン舌下錠(院内製剤)16名, モルヒネ塩酸塩錠または散12名, ブプレノルフィン坐剤2名, コデインリン酸塩散1名, 非ステロイド系鎮痛薬4名だった。ただし, FP切り替え直前に非ステロイド系鎮痛薬を投与していた患者は, いずれも過去にモルヒネまたはブプレノルフィンの投与経験があった。FP切り替え直前のオピオイド鎮痛薬投与量は, 経口モルヒネ換算平均投与量(投与量範囲)としてブプレノルフィン製剤からの切り替え患者が57.5mg/日(15~135mg/日), モルヒネ製剤が97.3mg/日(30~180mg/日), コデインリン酸塩散が30mg/日であった。また, FP切り替え直後のFPの投与量は, 経口モルヒネ換算平均投与量(投与量範囲)として, ブプレノルフィン製剤からの切り替え患者が30mg/日(30mg/日), モルヒネ製剤が57.6mg/日(30~120mg/日), コデインリン酸塩散が30mg/日, 非ステロイド系鎮痛薬が30mg/日(30mg/日)であった。12週まで投与が継続された患者25名のFP切り替え12週後のFPの投与量は, 経口モルヒネ換算平均

表1 患者背景 (N = 35)

項目		患者数 (人)
性別	男性 / 女性	20/15
年齢	平均 (範囲)	61.7 (29 ~ 83)
病名		
	脊柱管狭窄症	12
	脊椎手術後疼痛症候群	6
	複合性局所疼痛症候群	4
	頸椎症	3
	頸椎症性脊髄症	2
	顔面神経炎	2
	帯状疱疹後神経痛	2
	腕神経叢引き抜き損傷	1
	変形性膝関節症	1
	胸腰椎圧迫骨折	1
	閉塞性動脈硬化症	1
FP切り替え直前の薬剤	ブプレノルフィン舌下錠*または坐剤	18
	モルヒネ塩酸塩錠または散	12
	コデインリン酸塩散	1
	オピオイド鎮痛薬投与なし	4
FP切り替え直前のオピオイド鎮痛薬の経口モルヒネ換算投与量** (平均 (範囲) (mg/日))	ブプレノルフィン製剤 (N = 18) モルヒネ塩酸塩製剤 (N = 12) コデインリン酸塩散 (N = 1)	57.5 (15 ~ 135) 97.3 (30 ~ 180) 30 (30)
FP切り替え直後のFPの経口モルヒネ換算投与量** (平均 (範囲) (mg/日))	ブプレノルフィン製剤 (N = 18) モルヒネ塩酸塩製剤 (N = 12) コデインリン酸塩散 (N = 1) 非ステロイド系鎮痛薬 (N = 4)	30 (30) 57.6 (30 ~ 120) 30 (30) 30 (30)
FP切り替え12週後のFPの経口モルヒネ換算投与量** (平均 (範囲) (mg/日))	ブプレノルフィン製剤 (N = 16) モルヒネ塩酸塩製剤 (N = 7) コデインリン酸塩散 (N = 1) 非ステロイド系鎮痛薬 (N = 1)	67.5 (30 ~ 150) 98.6 (60 ~ 150) 120 (120) 30 (30)

*院内製剤。 **モルヒネ (経口):ブプレノルフィン (坐):ブプレノルフィン (舌下):コデイン (経口):フェンタニル (貼付) = 1 : 75 : 150 : 0.17 : 100。

投与量（投与量範囲）として、ブプレノルフィン製剤からの切り替え患者が 67.5 mg/日（30～150 mg/日）、モルヒネ製剤が 98.6 mg/日（60～150 mg/日）、コデインリン酸塩散が 120 mg/日、非ステロイド系鎮痛薬が 30 mg/日であった。

2. FP 投与中止患者の投与中止理由

対象患者のうち、評価のエンドポイントとした 12 週まで投与が継続できなかった患者は 10 名だった。その理由は、疼痛コントロール不良 4 名、嘔気が高度（CTCAE vol4.0 グレード 2 以上）に出現 4 名、倦怠感・眠気が高度（CTCAE vol4.0 グレード 2 以上）に出現 3 名であった。なお、1 名は嘔気および倦怠感・眠気が高度（CTCAE vol4.0 グレード 2 以上）に出現と、理由は複数あった。

3. FP 投与継続患者の疼痛コントロールおよび副作用発現状況

対象患者のうち、評価のエンドポイントとした 12 週まで投与が継続された患者の疼痛コントロールおよび副作用発現状況を図 1 に示した。FP の投与が継続された患者は 25 名だった。疼痛コントロールは改善またはやや改善が 18 名（NRS3 (VAS30) 以上改善 1 名、NRS1 (VAS10) 以上 3 (30) 未満改善 5 名、NRS1 (VAS10) 未満改善 12 名）、やや悪化が 7 名（NRS1 (VAS10) 以内悪化 7 名）だった。副作用の発現状況は、嘔気 5 名、便秘 2 名、倦怠感・眠気 2 名で、いずれも軽度（CTCAE vol4.0 グレード 1）だった。

4. FP 投与継続の有無と併用薬、レスキュー投与

FP 投与継続および中止患者の併用薬およびレスキュー投与処方の有無について表 2 に示した。併用薬は、非ステロイド系鎮痛薬が投与継続患者で 7 名、中止患者で 4 名、鎮痛補助薬（計 5 種）が投与継続患者で 22 名、中止患者で 5 名、制吐薬が投与継続患者で 14 名、中止患者で 4 名が投与されていた。また、レスキュー投与は、投与継続患者で 4 名、中止患者で 2 名に処方が発行されていた。なお、いずれも両群間に有意な相違は認められなかった。

5. FP 投与継続の有無と関連要因

対象患者の FP 投与継続の有無と関連要因について表 3 に示した。FP の投与継続に対しては「ブプレノルフィンからの切り替えあり」と「FP の増量あり」が、FP の投与中止に対しては「悪心・嘔吐の発現あり」と「倦怠感・眠気の発現あり」が、有意な関連要因と認められた ($p < 0.05$)。

考 察

2006 年に行われた慢性疼痛保有率に関する大規模な全国調査では、国内において非がん性慢性疼痛を有する患者は約 1,700 万人と推定され、現状の疼痛治療による治療効果で満足いく程度に疼痛が軽減した患者は 22.4%、ま

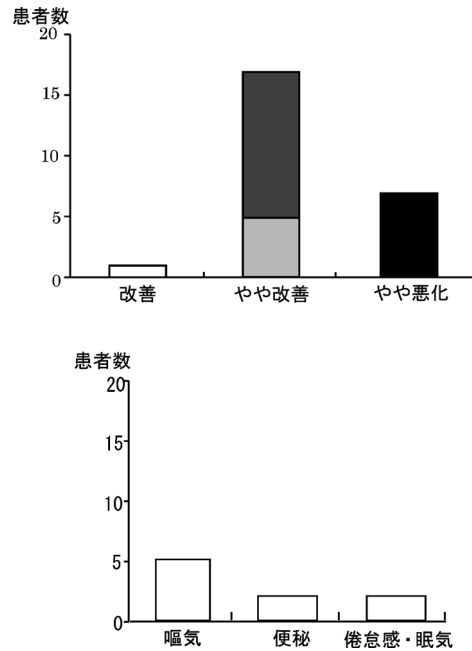


図 1 FP 投与継続患者 (N = 25) における 12 週後の疼痛コントロールおよび副作用発現状況。□ NRS3 (VAS30) 以上の改善, ▨ NRS1 (VAS10) 以上 NRS3 (VAS30) 未満の改善, ■ NRS1 (VAS10) 未満の改善, ■ NRS1 (VAS10) 以内の悪化。

表 2 投与継続群 (N = 25) と投与中止群 (N = 10) の併用薬

併用薬	投与継続 (N = 25)	投与中止 (N = 10)	p 値*
非ステロイド系鎮痛薬	7	4	0.38
鎮痛補助薬			
ガバペンチン	11	2	0.17
クロナゼパム	5	1	0.44
三環系抗うつ薬	3	1	0.68
バクロファン	1	1	0.50
SNRI	2	0	0.50
制吐薬			
ドンペリドン	14	4	0.32
レスキュー投与 (処方あり)			
モルヒネ塩酸塩錠	4	2	0.56

*フィッシャーの直接確率検定。

た鎮痛薬による副作用に不安を感じる患者が 67.1%いるとされている⁶⁾。2010 年に FP が非がん性慢性疼痛に対して適応拡大され、薬物療法の広がりへの寄与が期待されている。国はフェンタニル貼付剤の適正使用に関する通知⁷⁾を発表しているが、薬剤の管理・流通に主眼を置いた内容となっており、患者の不安を軽減し適正使用を促すためにオピオイド鎮痛薬の国内における評価を蓄積していく必要がある。

今回の検討では、鎮痛効果および有害事象の評価を投与開始 12 週 (3 カ月) で実施した。海外では 12 カ月以上と年単位での投与に対する評価を行う報告もあるが、対象患

表3 FP投与継続の有無と関連要因

関連要因	投与		オッズ比 (95%信頼区間)	p値
	中止	継続		
年齢			1.03 (0.98 ~ 1.08)	0.30
性別 (男性)			1.50 (0.34 ~ 6.56)	0.59
モルヒネからの切り替えあり			0.26 (0.06 ~ 1.21)	0.09
ブプレノルフィンからの切り替えあり			7.11 (1.23 ~ 40.98)	0.03
切り替え直前の経口モルヒネ換算投与量			0.99 (0.98 ~ 1.01)	0.36
切り替え直後のFP投与量			0.60 (0.35 ~ 1.02)	0.06
FPの増量あり			8.50 (1.46 ~ 49.54)	0.02
NRS (VAS) の変化			0.28 (0.08 ~ 1.01)	0.05
非ステロイド系鎮痛薬併用あり			0.58 (0.13 ~ 2.71)	0.49
鎮痛補助薬併用あり			2.67 (0.59 ~ 12.02)	0.20
制吐薬併用あり			1.91 (0.43 ~ 8.48)	0.40
悪心・嘔吐の発現あり			0.18 (0.03 ~ 0.98)	0.05
便秘の発現あり			0.35 (0.04 ~ 2.89)	0.33
倦怠感・眠気の発現あり			0.09 (0.01 ~ 0.88)	0.04

ロジスティック回帰分析 (投与継続 1, 投与中止 0) による単変量解析

者がすべて外来通院であることから、治療が継続すると他施設での通院治療に切り替える患者や鎮痛効果および有害事象に関する記録が欠落する患者が散見され、対象患者数が確保できた投与開始12週(3カ月)を評価のエンドポイントとした。対象患者35名の投与開始12週後のFP投与継続率は71.4%(35名中25名)であった。これは、4~13カ月を評価のエンドポイントとする海外の報告⁸⁻¹⁰⁾と同程度(58~91%)と考えられ、非がん性慢性疼痛患者の治療にFPの投与が有用であることが示唆された。

投与継続群と投与中止群の併用薬およびレスキュー投与処方の有無に、有意な相違が認められなかった。レスキュー投与については、投与継続群で4名、投与中止群で2名に1日2回程度の頓用使用を指示した処方が発行されていた。しかし、その使用状況については、診療録に詳細な記述は認められなかった。処方が認められた患者では、レスキュー投与の使用状況がFPの評価に影響する可能性があるが、対象患者の大半にはレスキュー投与が行われていなかった。併用薬の投与は、FPの疼痛や副作用のコントロールに影響することが予想できるが、今回解析した患者群では、FPの有効性および安全性の評価結果に大きな影響を与えていなかったと考えられた。一方、FP切り替え直前のNRS (VAS) は、投与継続群が平均NRS 5.6 (VAS 59)、範囲NRS 4~8 (VAS 45~70) に対して、投与中止群のうち疼痛コントロール不良の理由で中止となった患者は平均NRS 5.5、範囲NRS 4~6とほぼ同等であった。このことも、今回のFPの評価が客観的であることを支持するものと考えられた。

FP切り替え前に投与されていた薬剤は、対象患者25名中18名がブプレノルフィン舌下錠(院内製剤)またはブプレノルフィン坐剤であった。ブプレノルフィンはオピオイド受容体との親和性が高く、かつ μ 受容体については部分アゴニストである¹²⁾。したがって、他のオピオイド鎮痛薬への切り替えの際の投与量や切り替えのタイミングが難しく、FPへの切り替えが困難であることが予想できる。しかし今回、対象患者18名のうち16名が、12週後まで投与が継続されていた。対象患者18名はFPへの切り替え直前のモルヒネ換算投与量が15~135mg/日であったが、いずれもFPの最低規格量(モルヒネ換算量30mg/日)で切り替え、必要に応じて注意深く増量がなされていた。以上から、専門医が切り替えの際に注意深く投与量を定めることによって、ブプレノルフィンからFPへの切り替えも安全に行えることが示唆された。このことは、対象患者が経口モルヒネ換算平均投与量としてFP切り替え直前に57.5mg/日、FP切り替え直後に30mg/日、12週後に67.5mg/日で投与されていた結果や、投与継続に対する有意な関連要因が「ブプレノルフィンからの切り替えあり」と「FPの増量あり」と解析された結果にも反映していると考えられた。一方、モルヒネ製剤から切り替えられた患者は12名であったが、そのうち5名が投与中止となった。しかし、投与中止理由はいずれも、疼痛コントロールの不良ではなく、嘔気や倦怠感・眠気が高度(CTCAE vol4.0グレード2以上)に出現することであった。FPへの切り替えに際しては専門医が慎重に実施していたが、モルヒネ製剤からの切り替えで投与中止となった

患者はいずれも、モルヒネを数カ月継続して投与されていた。したがって、切り替え直後にモルヒネの退薬症状が発現し、投与中止となった可能性が考えられた。

FPの投与に際しては、疼痛コントロールが良好であり、かつ長期間有害事象の発現がないか、あっても軽度であることが望まれる。投与中止に対する有意な関連要因は、「悪心・嘔吐の発現あり」と「倦怠感・眠気の発現あり」と解析された。日常の生活を過ごしながらか長期間の薬剤投与が必要となる非がん性慢性疼痛患者では、忍容性が重要と考えられるが、海外のシステマティックレビューでもオピオイド鎮痛薬の有効性および安全性について同様の課題¹¹⁾をあげており、FPの投与継続には日常生活のQOLにも大きく影響する副作用の定期的な評価が重要であると考えられた。

非がん性慢性疼痛に対しては、従来から使用されていたモルヒネ速効製剤やブプレノルフィン貼付剤、トラマドール錠も適応がある。血中濃度の急激な上昇は非がん性慢性疼痛患者の依存形成を助長すること⁵⁾が危惧されているが、FPの特徴である安定した血中濃度推移が依存形成のリスクを軽減すると考えられた。今回、依存形成が疑われる症例が認められなかったことは、そのことを支持するものと思われる。なお、同様の血中濃度推移が予想されるブプレノルフィン貼付剤との有用性および安全性を、今後比較することも必要と考えられた。

本研究の限界は、1. 対象患者数が限られること、2. 評価のエンドポイントをFP投与開始12週後とし、海外では報告される年単位の長期投与における評価ではないことが挙げられる。国内の非がん性慢性疼痛患者に対するオピオイド鎮痛薬の使用状況¹³⁾を考慮すると、対象患者は単一の施設では十分な患者数を集めることは困難であり、複数の施設における共同研究が必要と考えられる。また、FPを年単位で長期に投与した時の有効性および安全性の評価については、継続的な追跡調査を行う必要性もあるが、専門医の判断によって数カ月の投与となる前にFPを中止または休薬する患者も認められた。理由はさまざまであったが、国内において、オピオイド鎮痛薬を長期間投与することに対する医師の抵抗も感じられた。今後、非が

ん性慢性疼痛患者に対するFPの有用性を明らかにしていくためには、少数であっても年単位でFPを投与する患者が認められた際に、個々の患者の背景を注意深く検証していく必要があると考えられた。

文 献

- 1) 廣瀬宗孝, 田畑麻里, 坂井美賀子, 他. 慢性非がん性疼痛患者における嗜癮を予防するための長期オピオイド療法. *ペインクリニック* 2010; 31: 221-224.
- 2) 窪田靖志, 森山久美, 吉松貴志, 他. 慢性疼痛におけるデュロテップ[®] MTパッチの有用性. *新薬と臨* 2011; 60: 476-484.
- 3) 小川節郎, 細川豊史, 浅野弘明, 他. 慢性非がん性疼痛を対象としたNS-315 (トラマドール塩酸塩) の長期投与試験 非対照オープンラベル試験. *臨床薬* 2013; 29: 531-546.
- 4) Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). *Health Care Guideline: Assessment and Management of Chronic Pain* 3rd ed. 2008.
- 5) 日本ペインクリニック学会編. 非がん性慢性疼痛に対する鎮痛薬処方ガイドライン, 真興交易医書出版部, 東京, 2012.
- 6) 服部政治. 日本における慢性疼痛保有率. *日薬理誌* 2006; 127: 176-180.
- 7) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長, 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知. フェンタニル経皮吸収型製剤の使用に当たっての留意事項について. 薬食審査発0120第9号, 薬食監麻発0120第4号 平成22年1月20日.
- 8) Keith M, Michel LM, Klaus B, et al. Evaluation of long-term efficacy and safety of treatment fentanyl in the treatment of chronic noncancer pain. *J. Pain* 2001; 2: 197-204.
- 9) Kyriaki M, Efi P, Eleni T, et al. Long-term management of noncancer pain with transdermal therapeutic system-fentanyl. *J. Pain* 2003; 4: 298-306.
- 10) Laurie A, Ute R, Karen S, et al. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naïve patients with chronic low back pain. *Spine* 2005; 30: 2484-2490.
- 11) Kalso E, Edwards JE, Moore RA, et al. Opioids in chronic non-cancer pain: Systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112: 372-380.
- 12) Pick CG, Peter Y, Schreiber S, et al. Pharmacological characterization of buprenorphine, a mixed agonist-antagonist with kappa 3 analgesia. *Brain Res.* 1997; 744 : 41-46.
- 13) 齊藤洋司, 小川節郎, 眞下 節, 他. 慢性疼痛に対する薬物治療を中心とした治療実態調査—日本, 米国, ドイツの比較—. *Pharma Medica* 2010; 28: 137-148.

Efficacy of Transdermal Fentanyl Patch in Rotation with Opioid Analgesics for Chronic Non-Cancer Pain Patients

Munetoshi SUGIURA^{*1}, Yukie NAGASE^{*2,*3}, Seiichiro KURODA^{*2,*3}, Satoru IWASE^{*4}, Yuki NAKAJIMA^{*1}, Katsuyoshi NAKAJIMA^{*2}, and Hiroshi SUZUKI^{*2}

^{*1} Department of Drug Safe Management, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences,
1432-1, Horinouchi, Hachioji, Tokyo 192-0392, Japan

^{*2} Department of Pharmacy, The University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, The University of Tokyo,
7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

^{*3} Department of Palliative Medicine, The University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, The University of Tokyo,
7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

^{*4} Department of Palliative Medicine, Research Hospital, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo,
4-6-1, Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108-8639, Japan

Abstract: Pain control for patients with chronic non-cancer pain treated with transdermal fentanyl patch (FP) and the incidences and types of adverse effects at the 12-week end-point were investigated. In this study, the usefulness and the safety of FP were evaluated. Among the 35 study patients, 25 in whom FP treatment was continued for 12 weeks could be evaluated for pain control. Improvement or slight improvement of pain control was seen in 18 patients (1, more than NRS3 (VAS30); 5, less than NRS3 (VAS30) more than NRS1 (VAS10); and 12, less than NRS1 (VAS10)). Slight aggravation (less than NRS1 (VAS10)) was seen in 7 patients. All adverse effects were mild (CTCAE vol4.0 grade 1): nausea in 5, constipation in 2, and a feeling of malaise and insomnia in 2. Among factors relevant to continuation of FP treatment, “switching from buprenorphine”, “increasing of FP”, “nausea and vomiting”, and “feeling of malaise and insomnia”, were identified as significant relevant factors ($p < 0.05$). As mentioned above, FP was shown to be useful for treating patients with chronic non-cancer pain.

Key words: chronic non-cancer pain, transdermal fentanyl patch, relevant factors, guideline