

3

重要な副作用等に関する情報

平成23年4月20日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意のうち重要な副作用等について、改訂内容等とともに改訂の根拠となった症例の概要等に関する情報を紹介いたします。

1 オロパタジン塩酸塩（経口剤）

販売名（会社名）	アレロック錠2.5，同錠5，同OD錠2.5，同OD錠5（協和発酵キリン）
薬効分類等	その他のアレルギー用薬
効能・効果	成人：アレルギー性鼻炎，蕁麻疹，皮膚疾患に伴う瘙痒（湿疹・皮膚炎，痒疹，皮膚掻痒症，尋常性乾癬，多形滲出性紅斑） 小児：アレルギー性鼻炎，蕁麻疹，皮膚疾患（湿疹・皮膚炎，皮膚掻痒症）に伴う瘙痒

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔副作用
（重大な副作用）〕 劇症肝炎，肝機能障害，黄疸：劇症肝炎，AST（GOT），ALT（GPT）， γ -GTP，LDH，Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約3年間（平成20年4月1日～平成23年3月4日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数
・劇症肝炎：2例（死亡）
関係企業が推計したおよその年間使用者数：約443万8000人（平成21年11月～平成22年10月）
販売開始：平成13年3月（アレロック錠2.5，同錠5）
平成22年11月（アレロックOD錠2.5，同OD錠5）

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・年齢	使用理由 （合併症）		経過及び処置
1	男 90代	湿疹 （高血圧）	2.5mg 13日間	劇症肝炎 他院にて，湿疹に対してエピナスチン塩酸塩とステロイド外用で治療を開始。 投与開始日 同月，当院初診にて上記2剤を本剤2.5mg×1/dayに変更。 投与6日目頃 黄疸が出現。

			投与13日目 (投与中止日)	本剤中止。
			中止1日後	入院。総ビリルビン14.6mg/dL, AST (GOT) 640IU/L, ALT (GPT) 1055IU/L。グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤, ヘパリンナトリウム, オメプラゾールを投与開始。
			中止3日後	肝障害は劇症化し, 腎機能障害, 播種性血管内凝固症候群を伴った。 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム, メロペネム水和物を投与開始。
			中止4日後	意識障害を認め, 意思疎通不能となった。
			中止6日後	死亡。 DLST: 本剤陰性

臨床検査値

	投与10 ヶ月前	中止1日後	中止2日後	中止3日後	中止4日後
総ビリルビン (mg/dL)	1.3	14.6	14.2	12.6	15.1
AST (GOT) (IU/L)	16	640	280	124	124
ALT (GPT) (IU/L)	9	1055	708	312	275
γ-GTP (IU/L)	17	60	—	—	—
プロトロンビン活性 (%)	—	—	14	25	23

併用薬: エピナスチン塩酸塩, 消炎・鎮痛・鎮痒薬, ニフェジピン, ロペラミド塩酸塩

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
2	女 40代	神経皮膚炎 (不妊症)	不明 208日間	劇症肝炎 不妊治療中にてノルゲストレル・エチニルエストラジオールを服用。 投与開始日 神経皮膚炎に対して本剤を投与開始。 投与200日目 全身倦怠感, 尿の黄染を自覚。前日までノルゲストレル・エチニルエストラジオールを中止。 投与208日目 (投与中止日) 本剤中止。 中止1日後 黄疸, 総ビリルビン13.2mg/dL, AST (GOT) 123IU/L, ALT (GPT) 140IU/L, プロトロンビン活性 (PT) 21%を認め, 入院。絶食・輸液にて経過観察。腹部CT上, 肝の形態は正常範囲内で, 閉塞性黄疸は認められなかった。 中止3日後 ウルソデオキシコール酸, グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤を投与開始。 中止4日後 プレドニゾロン40mgを投与開始。 中止5日後 ステロイドパルスを実施 (3日間)。 中止6日後 ICUへ入室し, 血漿交換 (合計10日間) 及び持続的血液透析濾過 (CHDF) を開始。 中止7日後 ほぼ無尿となり, 意識障害 (Ⅱ～Ⅲ度) を認め, 気管内挿管にて人工呼吸管理等の全身管理を行った。腹部CT上, 肝の委縮傾向と腹水の増加を認め, 脳波では全体的な活動性の低下を認めた。 中止25日後 血漿交換施行中もPTは30～40%で, 黄疸も進行。全身性痙攣を認め, チオペンタールナトリウム等にて痙攣は鎮静化。 その後も全身状態の悪化が進行。 中止29日後 死亡。 ウイルス検査 (HBV-DNA, HCV-RNA, 抗VCAIgM抗体, CMVIgM抗体, IgM-HA抗体): 陰性 自己免疫検査: 血清IgG値正常, 抗核抗体40倍, 抗平滑筋

抗体陰性、抗LKM-1抗体陰性
DLST：本剤陽性（S.I値 519%）、ノルゲストレル・エチ
ニルエストラジオール陽性（S.I値 326%）

臨床検査値

	中止 1日後	中止 5日後	中止 10日後	中止 15日後	中止 20日後	中止 25日後	中止 29日後
アンモニア（ $\mu\text{g/dL}$ ）	—	84	131	248	242	397	>500
総ビリルビン（ mg/dL ）	13.2	33.8	42.3	26.7	31.8	29.5	21.5
AST（GOT）（IU/L）	123	101	128	61	165	123	91
ALT（GPT）（IU/L）	140	17	24	28	60	97	77
γ -GTP（IU/L）	453	253	48	33	45	32	38
プロトロンビン活性（%）	21	14	31	28	19	—	—

併用薬：ノルゲストレル・エチニルエストラジオール、アスコルビン酸・パントテン酸カルシウム、ピリ
ドキサルリン酸エステル水和物、リボフラビン酪酸エステル

2 フルダラビンリン酸エステル

販売名（会社名）	フルダラ錠10mg，同静注用50mg（ジェンザイム・ジャパン）
薬効分類等	代謝拮抗剤
効能・効果	●貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病 ●再発又は難治性の下記疾患 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 マントル細胞リンパ腫 ●下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療（フルダラ静注用50mgのみ） 急性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群，慢性骨髄性白血病，慢性リンパ性白血病，悪性リ ンパ腫，多発性骨髄腫

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意]

B型肝炎ウイルスキャリアの患者で，本剤の投与により，肝炎の増悪又は劇症肝炎を認めるこ
とがあるので，本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマー
カーのモニタリングを行うなど，B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。
異常が認められた場合には投与を中止し，直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行
うこと。なお，投与開始前にHBs抗原陰性の患者において，B型肝炎ウイルスによる肝炎を発
症した症例が報告されている。

[副作用 (重大な副作用)]

重症日和見感染：敗血症，肺炎等の重症日和見感染があらわれることがある。また，B型肝炎
ウイルスによる肝炎の増悪又は劇症肝炎を認めることがあるので，観察を十分に行い，異常が
認められた場合には直ちに投与を中止し，抗生剤，抗真菌剤，抗ウイルス剤の投与等適切な処
置を行うこと。

進行性多巣性白質脳症（PML）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので，
本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し，意識障害，認知障害，麻痺症
状（片麻痺，四肢麻痺），言語障害等の症状があらわれた場合には，MRIによる画像診断及び
脳脊髄液検査を行うとともに，投与を中止し，適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約3年間（平成20年4月1日～平成23年3月18日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

- ・進行性多巣性白質脳症：1例（死亡）
- ・B型肝炎ウイルスによる肝炎：5例（うち死亡1例）

関係企業が推計したおおよその年間使用者数：約2600人（平成22年）

販売開始：平成12年4月（注射剤）

平成19年7月（経口剤）

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	男 50代	慢性リンパ性 白血病 (B型肝炎)	40mg (経口) 5日間 ↓ 60mg (経口) 15日間	劇症肝炎，B型肝炎 投与約7ヵ月前 慢性リンパ性白血病（CLL）の患者。頸部リンパ節腫脹による気道狭窄が出現したためシクロホスファミド水和物50mg内服開始。 投与約4ヵ月前 AST(GOT) 60IU/L, ALT(GPT) 112IU/Lとなり，シクロホスファミド水和物による薬剤性肝障害と考え，シクロホスファミド水和物隔日投与に変更。 投与約3ヵ月前 CT所見にてリンパ節腫大。肝臓，胆，脾，腎に異常なし。 投与開始日 気道狭窄増悪のため，シクロホスファミド水和物からの切り替えにて本剤（40mg×5日間）内服開始。 投与28日後 本剤（60mg×5日間）内服開始（2クール目）。 投与56日後 本剤（60mg×5日間）内服開始（3クール目）。 投与69日後 劇症肝炎が発現。肝障害を認め，増悪と改善を繰り返している。 投与84日後 本剤（60mg×5日間）内服開始（4クール目）。 投与88日後 本剤投与終了。 終了37日後 総ビリルビン2.5mg/dL, AST(GOT) 844IU/L, ALT(GPT) 927IU/Lとなり，ウイルス検査実施した結果，HBs抗原250IU/mL以上，更にALT(GPT) 1867IU/L，総ビリルビン11.6mg/dL，PT活性66%となりICUにて治療を受けた。HBe抗体陽性，IgM-HBc抗体陰性，HBV-DNA8.1LC/mL，Core promoter領域は野生型であるが，pre-coreは変異型であった。半年以内に体液感染などの既往もないことから，HBVのreactivationと考え，エンテカビル水和物とアデホビルピボキシルの併用療法及び肝底護療法を開始。入院3日目にPT活性54%と低下したためステロイドパルス療法を施行。一時PT活性の改善がみられた。 終了44日後 プレドニンを減量してから肝機能は徐々に悪化。 終了62日後 リンパ節腫大あり，骨盤腔内リンパ節腫大はない。肝臓の大きさ，形態，造影効果は正常。脾腫はなし。胆嚢壁軽度肥厚。胆道系の異常所見なし。 終了79日後 肝辺縁鈍化と表面凹凸不整あり。やや萎縮。肝内に占拠性病変なし。腹水出現。脾腫はなし。リンパ節はやや縮小。脾腫大なし。肝炎，肝臓は軽度萎縮し，胆嚢壁浮腫性肥厚。劇症肝炎のため死亡。死因：B型肝炎急性増悪。

臨床検査値

	投与約4ヵ月前	終了37日後	終了44日後
AST (GOT) (IU/L)	60	844	—
ALT (GPT) (IU/L)	112	927	—
総ビリルビン (mg/dL)	—	2.5	11.6
HBs抗原 (IU/mL)	—	>250	—

併用薬：シクロホスファミド水和物

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
2	男 70代	慢性リンパ性 白血病 (脾腫, 肝炎 ウイルスキャ リア)	50mg (経口) 5日間	B型肝炎, 肝機能異常, 好中球数減少, 敗血症 合併症：脾腫, 肝炎ウイルスキャリア (両親を介した曝露) 既往歴：虫垂炎, 高脂血症 投与10日前 初診時, HBs抗原 (—), HBc抗体 (+) 入院後精査の結果, 慢性リンパ性白血病と診断。進行期の病態であった。 投与開始日 本剤 (50mg/日×5日間) 1コース目の内服開始。 投与7日後 敗血症を認め, フィルグラスチム (遺伝子組換え) (75μg), セフェピム塩酸塩水和物 (4g) を投与。 投与8日後 好中球数減少 (好中球: 0) を認めた。 投与11日後 フィルグラスチム (遺伝子組換え) (300μg) を6日間投与。 投与13日後 イミペネム水和物・シラスチンナトリウム (1g/日) 及 びバンコマイシン塩酸塩 (1g/日) を7日間静注。 投与18日後 敗血症は回復。 投与25日後 骨髄抑制が強く, 好中球減少が遷延。敗血症も併発し, 2 コース目以降の本剤投与を中止。CVP療法へ切り替えた。 投与60日後 好中球減少は軽快。 投与89日後 急性B型肝炎を発症し, グレードIVの肝機能異常発現。精 査の結果, 入院時は陰性であったHBs抗原が陽転しており, ウイルス量も上昇, 急性B型肝炎と診断した。 投与92日後 抗ウイルス剤 (エンテカビル水和物0.5mg/日) による加 療を開始。 投与138日後 腹部超音波検査にて特徴的な肝障害像は認めず。 投与165日後 腹部CT検査にて特徴的な肝障害像は認めず, 肝機能異常, 急性B型肝炎は回復。その後, 再度リンパ腫治療を再開。 投与247日後 原疾患の増悪により死亡。

臨床検査値

	投与 10日前	投与 8日後	投与 60日後	投与 89日後	投与 91日後	投与 92日後	投与 109日後	投与 165日後	投与 174日後
白血球 (/mm ³)	181800	17100	8300	7100	—	—	—	10100	—
好中球 (%)	0.5	0.0	11.5	25.0	—	—	—	1.5	—
好中球 (/mm ³)	909	0	955	1775	—	—	—	152	—
リンパ球 (%)	99.0	100.0	83.0	68.0	—	—	—	98.0	—
AST (GOT) (IU/L)	18	13	11	642	—	—	—	16	—
ALT (GPT) (IU/L)	9	7	8	414	—	—	—	31	—
LDH (IU/L)	204	134	155	435	—	—	—	168	—
Al-P (IU/L)	189	150	110	109	—	—	—	217	—
γ-GTP (IU/L)	13	—	—	20	—	—	—	70	—
HBs抗原	(—)	—	—	—	—	—	>500	—	26.5
HBs抗体	(+)	—	—	—	2.2	—	1.8	—	3.8
HBc抗体	(+)	—	—	—	—	98.9	99.6	—	99.7

併用薬：スルファメトキサゾール・トリメトプリム, フルコナゾール, ラベプラゾールナトリウム, プレドニゾロン, シクロホスファミド水和物, ビンクリスチン硫酸塩

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
3	男 40代	臍帯血移植療法 (鼠径リンパ節腫脹、濾胞中心リンパ腫)	不明 (静脈内) 不明	進行性多巣性白質脳症 投与約85年前 濾胞性リンパ腫 (Grade2) Stage4Aと診断。CHOP療法を行いPRとなる。 投与約4年前 PDとなりリツキシマブ (遺伝子組換え) を併用した種々の救済化学療法を行うも徐々に治療抵抗性となり、また骨髓浸潤による血球減少のため輸血依存性となった。 投与開始日 骨髓非破壊的臍帯血移植を実施。移植前処置として、本剤+メルファラン+TBI 4Gy, GVHD予防はタクロリムス水和物+短期間のメトトレキサートで行った。 投与35日後 左上肢の脱力感を自覚。 投与42日後 傾眠傾向と左上肢の不全麻痺が進行した。頭部CTにて右脳白質に低吸収域, MRIで、右皮質下白質にT2強調像を認め、左白質にも同様の多発性病変を認めた。 投与43日後 第7神経麻痺が出現、髄液検査でJC virusがPCR法で検出されPMLと診断した。 投与53日後 左上下肢が完全麻痺となり、MRIにて既知の病変の拡大がみられた。 投与77日後 意識障害がJCS3-300まで進行した。 投与107日後 死亡。剖検所見は右前頭葉から頭頂葉に広がる脱髄巣、両側大脳半球及び脳幹部に無数に散在する小脱髄巣、泡沫状マクロファージの浸潤、乏突起膠細胞の核内封入体及び抗JC virus抗体陽性所見が認められた。
併用薬：リツキシマブ (遺伝子組換え)、クラドリビン、副腎ホルモン剤、メルファラン、タクロリムス水和物、メトトレキサート				

③ ミリプラチン水和物，ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル（ミリプラ用懸濁用液）

① ミリプラチン水和物

販売名（会社名）	ミリプラ動注用70mg（大日本住友製薬）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能・効果	肝細胞癌におけるリピオドリゼーション

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用 (重大な副作用)]	<u>間質性肺炎</u> ：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
	<u>急性腎不全</u> ：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン値等の異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

② ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル（ミリプラ用懸濁用液）

販売名（会社名）	ミリプラ用懸濁用液4mL（大日本住友製薬）
薬効分類等	他に分類されない治療を主目的としない医薬品
効能・効果	ミリプラ動注用70mgの懸濁用

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用 (重大な副作用)]	<u>間質性肺炎：ミリプラチンを懸濁した液の投与により，間質性肺炎があらわれることがあるので，発熱，咳嗽，呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し，異常が認められた場合には，胸部X線，胸部CT，血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</u>
	<u>急性腎不全：ミリプラチンを懸濁した液の投与により，急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，BUN，血清クレアチニン値等の異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと。</u>

〈参 考〉	直近約1年間（販売開始～平成23年3月29日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数
	・間質性肺炎：5例（うち死亡1例） ・急性腎不全：1例（死亡）
	関係企業が推計したおおよその年間使用者数：約1万人（平成22年度）
	販売開始：平成22年1月

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	男 60代	肝細胞癌 (C型肝炎，肝硬変症，高血圧症)	120mg 1日間	間質性肺炎 肝細胞癌に対して本剤投与2年5ヵ月前，2年3ヵ月前，1年3ヵ月前，10ヵ月前，5ヵ月前にシスプラチンを用いた肝動脈塞栓術（ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルとのemulsion，ゼラチン塞栓）実施。最後の術後に蕁麻疹の出現が見られた。 投与開始日 本剤によるリビオドリゼーション実施。蕁麻疹の発症はなかった。術後39.5℃の発熱あり，ロキソプロフェンナトリウム水和物処方。 終了1日後 39.3℃まで発熱。 終了2日後 38.9℃まで発熱。 終了3日後 朝 38.1℃あり，ロキソプロフェンナトリウム水和物内服。昼頃から呼吸苦出現。夜38.9℃の発熱，このとき呼吸苦と咳嗽がみられ，SatO ₂ （酸素飽和度）77%まで低下したため経鼻で酸素3L投与。呼吸苦は消失，SatO ₂ 93%まで上昇した。（間質性肺炎発現） 終了4日後 聴診上，右肺中部にcoarse crackle聴取。CTで両側上葉に汎小葉性のすりガラス状陰影を認めた。心電図，心エコー上異常所見がなかったことから，間質性肺炎と判断，ステロイドパルス（メチルプレドニゾロン1000mg，3日間），抗生剤（シプロフロキサシン300mg×2回，4日間），ファモチジン内服開始。

			終了5日後	発熱なし。SatO ₂ 96-99%で推移，血痰が少量見られた。胸部単純像で上肺野の陰影消失。
			終了6日後	ステロイドパルス3日目，呼吸状態改善傾向。
			終了7日後	ステロイドをプレドニゾロン30mg経口に切りかえ，酸素投与終了。トイレ歩行でも息切れは見られなかった。胸部単純像で陰影改善。
			終了8日後	呼吸器症状はほぼ消失したが，腹満出現。
			終了9日後	腹満に対してフロセミド40mg，カンレノ酸カリウム100mgを静注。
			終了10日後	排尿で腹満軽快。
			終了11日後	フロセミド40mg，スピロノラクトン25mg経口投与へ切りかえ，プレドニゾロン20mgに減量。
			終了13日後	胸部単純像ですりガラス陰影，小葉間隔壁の肥厚・両側胸水はいずれも消失。プレドニゾロン10mgに減量し，退院。（間質性肺炎軽快）

臨床検査値						
	終了1日後	終了4日後	終了5日後	終了6日後	終了9日後	終了13日後
KL-6（U/mL）	—	—	—	307	—	—
CRP（mg/dL）	0.85	2.64	3.51	—	0.39	<0.30
LDH（IU/L）	247	197	189	—	234	217

併用薬：イソロイシン・ロイシン・バリン，ウルソデオキシコール酸，エチゾラム，グリチルリチン・DL-メチオニン配合剤，アムロジピンベシル酸塩，レバミピド，ロキソプロフェンナトリウム水和物						
--	--	--	--	--	--	--

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
2	男 70代	肝細胞癌 (慢性閉塞性肺疾患，高血圧，高脂血症，直腸炎)	100mg 1日間	急性腎不全 以前にアルコール性肝障害を指摘されていた。 泌尿器科に前立腺癌，膀胱癌治療後で通院中，本剤投与約1ヵ月前に肝機能障害悪化を認めたため，消化器科に初診。 外来検査で肝硬変に相当する所見とCT上多発性肝細胞癌を認めた。 投与開始日 血管造影施行。肝右葉後区域に少なくとも2ヵ所の腫瘍濃染を認めたため，右後区域枝に本剤動注。 終了1日後 術後BUN/Crの上昇が続き，尿量減少(200-500mL/日)，浮腫の増悪を認めた。 補液(1000mL/日)を開始。人血清アルブミンも使用。 終了2日後 急性腎不全発現。 終了8日後 体重増加傾向，尿量低下，食欲低下，倦怠感増悪。 終了13日後 人血清アルブミン50mL投与開始，終了22日後まで。 終了15日後 フロセミド40mg/日投与開始，終了23日後まで。 終了18日後 BUN/Cr更に上昇。尿量200mL未満/日へ低下。利尿剤を増量。 終了20日後 無尿となり血液透析を検討。 終了21日後 BUN/Cr更に上昇，同時に肝不全悪化。血液透析実施するが，血圧低下のため2時間45分で終了，除水不可。呼吸苦出現。 終了22日後 2回目の透析を実施したが，透析中に呼吸不全となり人工呼吸器接続。その後血圧低下が続き，ドパミン塩酸塩，ドブタミン塩酸塩などを投与するも，血圧上昇なし。 終了23日後 早朝心停止。心肺蘇生法により2度心拍回復するも，3度目の心停止後に死亡確認。 死因：急性腎不全。剖検：なし。

臨床検査値

	投与22日前	終了1日後	終了4日後	終了7日後	終了18日後	終了21日後
BUN (mg/dL)	21.5	23.7	47.8	53.8	66.7	103.7
血清クレアチニン (mg/dL)	0.93	1.60	2.46	2.04	3.23	6.01

併用薬：ウルソデオキシコール酸，サラゾスルファピリジン，術後回復液，ベザフィブラート，テルミサルタン，トコフェロールニコチン酸エステル，イソロイシン・ロイシン・バリン