

選択的AT<sub>1</sub>受容体ブロッカー/持続性Ca拮抗薬合剤

アムバロ®配合錠「SN」

AMVALO®

バルサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合錠

規制区分：劇薬  
処方箋医薬品  
注意－医師等の処方箋により使用すること  
貯法：室温保存  
使用期限：外装に表示

承認番号	22700AMX00969000
薬価収載	2015年12月
販売開始	2015年12月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)ジヒドロピリジン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (4)アリスキレンを投与中の糖尿病患者(ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く)[非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。](「2.重要な基本的注意」(4)の項参照)

アムロジピン

- ・高血圧症  
通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。
- (2)原則として、バルサルタン80mg及びアムロジピン5mgを併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。

【組成・性状】

販売名	アムバロ配合錠「SN」		
有効成分 (1錠中)	バルサルタン……………80mg アムロジピンベシル酸塩……………6.93mg(アムロジピンとして5mg)		
添加物	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、リン酸水素カルシウム水和物、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、タルク、黄色三酸化鉄、カルナウバロウ		
色・剤形	帯黄白色のフィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
規格	直径	厚さ	重量
	8.6mm	4.0mm	227mg
識別コード	SK1		

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者(「2.重要な基本的注意」(2)の項参照)
- (2)高カリウム血症の患者(「2.重要な基本的注意」(3)の項参照)
- (3)重篤な腎機能障害のある患者[腎機能障害を悪化させるおそれがあるため、血清クレアチニン値が3.0mg/dL以上の場合には、慎重に投与すること。]
- (4)肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者[バルサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、これらの患者では血中濃度が上昇するおそれがある。外国において、軽度～中等度の肝障害患者でバルサルタンの血漿中濃度が、健康成人と比較して約2倍に上昇することが報告されている。また、アムロジピンは主に肝で代謝されるため、肝障害患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度－時間曲線下面積(AUC)が増大することがある。]
- (5)脳血管障害のある患者[過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。]
- (6)高齢者(「5.高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は、バルサルタン80mg及びアムロジピン5mgの配合剤であり、バルサルタンとアムロジピン双方の副作用が発現するおそれがあり、適切に本剤の使用を検討すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
- (2)両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体濾過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。
- (3)バルサルタンは高カリウム血症の患者において、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。

【効能・効果】

高血圧症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

【用法・用量】

成人には1日1回1錠(バルサルタンとして80mg及びアムロジピンとして5mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1)以下のバルサルタンとアムロジピンの用法・用量を踏まえ、患者毎に本剤の適応を考慮すること。

バルサルタン

通常、成人にはバルサルタンとして40～80mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、1日160mgまで増量できる。

- (4)アリスキレンを併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。(「3.相互作用」の項参照)
- (5)本剤の投与によって、一過性の急激な血圧低下(失神及び意識消失等を伴う)を起こすおそれがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に次の患者では患者の状態を十分に注意すること。
- 1)血液透析中の患者
  - 2)利尿降圧剤投与中の患者[特に重度のナトリウムないし体液量の減少した患者(まれに症候性の低血圧が生じることがある。)]
  - 3)嚴重な減塩療法中の患者
- (6)バルサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (7)手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- (8)降圧作用に基づくめまい、ふらつき等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (9)アムロジピンは血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

### 3.相互作用

アムロジピンの代謝には主として薬物代謝酵素CYP3A4が関与していると考えられている。

#### 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレン	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。 なお、eGFRが60mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリアムテレン等 カリウム補給製剤 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがあるので、血清カリウム濃度に注意する。	バルサルタンのアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害
ドロスピレノン・エチニルエストラジオール		バルサルタンによる血清カリウム値の上昇とドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用によると考えられる。 危険因子：腎障害患者、血清カリウム値の高い患者
シクロスポリン		高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs)・COX-2選択的阻害剤 インドメタシン等	バルサルタンの降圧作用が減弱することがある。  腎機能を悪化させるおそれがあるので、併用する場合には腎機能を十分に観察すること。	NSAIDs・COX-2選択的阻害剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、バルサルタンの降圧作用が減弱することがある。  NSAIDs・COX-2選択的阻害剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。 危険因子：高齢者
ビキサロマー	併用により、バルサルタンの血中濃度が約30～40%に低下したとの報告がある。バルサルタンの作用が減弱するおそれがあるので、併用する場合には十分に観察すること。	リン酸結合性ポリマーにより、同時に服用した場合、バルサルタンの吸収を遅延あるいは減少させる可能性がある。
リチウム	血中リチウム濃度が上昇し、リチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	バルサルタンのナトリウム排泄作用により、リチウムの蓄積が起これると考えられている。
CYP3A4阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム リトナビル イトラコナゾール 等		アムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性がある。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン等	アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがある。	アムロジピンの代謝が促進される可能性がある。
グレープフルーツジュース	アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。同時服用をしないように注意すること。	グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性があると考えられる。
降圧作用を有する他の薬剤	降圧作用が増強されるおそれがある。	共に降圧作用を有するため。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シンバスタチン	シンバスタチン80mg(国内未承認の高用量)とアムロジピンの併用により、シンバスタチンのAUCが77%上昇したとの報告がある。	機序不明
タクロリムス	タクロリムスとアムロジピンの併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等のタクロリムスの副作用が発現するおそれがある。併用時にはタクロリムスの血中濃度をモニターし、必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。	アムロジピンとタクロリムスは、主としてCYP3A4により代謝されるため、併用によりタクロリムスの代謝が阻害される可能性があると考えられる。

#### 4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

##### (1) 重大な副作用 (頻度不明)

###### 1) 血管浮腫

顔面、口唇、咽頭、舌の腫脹等が症状として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。

##### ※2) 劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸

劇症肝炎、肝炎、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。

###### 3) 腎不全

腎不全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。

###### 4) 高カリウム血症

重篤な高カリウム血症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、直ちに適切な処置を行うこと。

###### 5) ショック、失神、意識消失

ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、嚴重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では患者の状態を十分に観察すること。

###### 6) 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少

無顆粒球症、白血球減少、血小板減少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、直ちに適切な処置を行うこと。

###### 7) 間質性肺炎

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

###### 8) 低血糖

低血糖があらわれることがある(糖尿病治療中の患者であらわれやすい)ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

###### 9) 房室ブロック

房室ブロック(初期症状:徐脈、めまい等)があらわれることがあるので、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。

##### ※※、※10) 横紋筋融解症

筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

##### 11) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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。

##### 12) 天疱瘡、類天疱瘡

天疱瘡、類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

##### (2) その他の副作用

このような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明
皮膚障害	紅斑、脱毛症、多汗症、皮膚変色、光線過敏症、発疹、そう痒症、蕁麻疹
精神神経系障害	しびれ、味覚異常、異常感覚、気分動揺、不安、振戦、錐体外路症状、めまい、頭痛、頭重、傾眠、不眠症、錯感覚、末梢神経障害
血液及びリンパ系障害	紫斑、貧血、好酸球数増加、白血球数増加
心臓障害	頻脈、徐脈、洞房ブロック、洞停止、期外収縮、心房細動、動悸
血管障害	起立性低血圧、血管炎、低血圧、ほてり
胃腸障害	嘔気、嘔吐、胃炎、口内乾燥、排便回数増加、便秘、下痢、腹痛、口内炎、消化不良、腹部膨満、胃腸炎
肝胆道系障害	腹水、ALP増加、LDH増加、 $\gamma$ -GTP増加、ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、血中ビリルビン増加
呼吸器障害	咳嗽、咽喉頭疼痛、呼吸困難、鼻出血、鼻咽頭炎
腎及び尿路障害	排尿障害、多尿、BUN増加、尿管結石、尿中血陽性、頻尿、血中クレアチニン増加、尿中蛋白陽性
代謝及び栄養障害	食欲不振、高血糖、総蛋白減少、尿中ブドウ糖陽性、血中カリウム減少、低ナトリウム血症、高脂血症、高尿酸血症、糖尿病
筋骨格系障害	筋肉痛、関節痛、関節腫脹、筋緊張亢進、四肢重感、腰背部痛、筋痙攣
その他	胸痛、疲労、口渇、体重増加、体重減少、疼痛、発熱、視力異常、視覚障害、歯肉肥厚、女性化乳房、勃起障害、インフルエンザ、過敏症、CK(CPK)増加、浮腫、耳鳴、無力症(脱力感等)、倦怠感

#### 5. 高齢者への投与

- 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)ので、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。
- バルサルタン単独投与による高齢者での薬物動態試験で、バルサルタンの血漿中濃度が非高齢者に比べて高くなることが認められている。また、アムロジピン単独投与による高齢者での薬物動態試験で、血漿中濃度が高く、血中濃度半減期が長くなる傾向が認められている。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[バルサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤並びにアンジオテンシン変換酵素阻害剤で、妊娠中期～末期に投与された患者に胎児・新生児死亡、羊水過少症、胎児・新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全、羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、脳、頭蓋顔面の奇形、肺の発育形成不全等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたアンジオテンシン変換酵素阻害剤におけるレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。また、アムロジピンにおける動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている。]

※(2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[バルサルタンにおける動物実験(ラットの授乳期経口投与)の3mg/kg/日で、乳汁中へ移行するとの報告がある。また、アムロジピンはヒトで乳汁中へ移行することが報告されている。<sup>1)</sup>更に、バルサルタンにおける動物実験(ラットの周産期及び授乳期経口投与)の600mg/kg/日で出生児の低体重及び生存率の低下が認められており、200mg/kg/日以上で外表分化の遅延が認められている。]

## 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

## 8. 過量投与

### 徴候、症状

バルサルタンの過量投与により、著しい血圧低下が生じ、意識レベルの低下、循環虚脱に至るおそれがある。また、アムロジピンの過量投与により、過度の末梢血管拡張が起り、ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。

### 処置

通常、次のような処置を行う。

1) 催吐及び活性炭投与[アムロジピン服用直後に活性炭を投与した場合、アムロジピンのAUCは99%減少し、服用2時間後では49%減少したことから、アムロジピン過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であるとの報告がある。]

2) 心・呼吸機能のモニターを行い、頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は、四肢の挙上、輸液の投与等、心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は、循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。

注意：バルサルタン及びアムロジピンの血漿蛋白結合率はそれぞれ93～96%、98%であり、血液透析によって除去できない。

## 9. 適用上の注意

### 薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

## 10. その他の注意

因果関係は明らかでないが、アムロジピンによる治療中に心筋梗塞や不整脈(心室性頻拍を含む)がみられたとの報告がある。

## 【薬物動態】

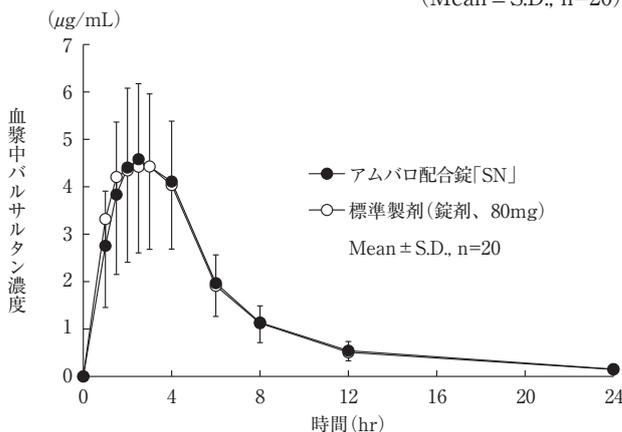
### 生物学的同等性試験<sup>2)</sup>

アムバロ配合錠「SN」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ錠(バルサルタン/アムロジピンとして80mg/5mg)を健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中バルサルタン濃度及び血漿中アムロジピン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

### ●バルサルタン

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-24</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
アムバロ配合錠「SN」	30.57 ± 8.50	5.09 ± 1.40	2.53 ± 0.82	5.75 ± 0.81
標準製剤(錠剤、80mg)	30.50 ± 9.88	5.11 ± 1.66	2.63 ± 1.00	5.70 ± 0.77

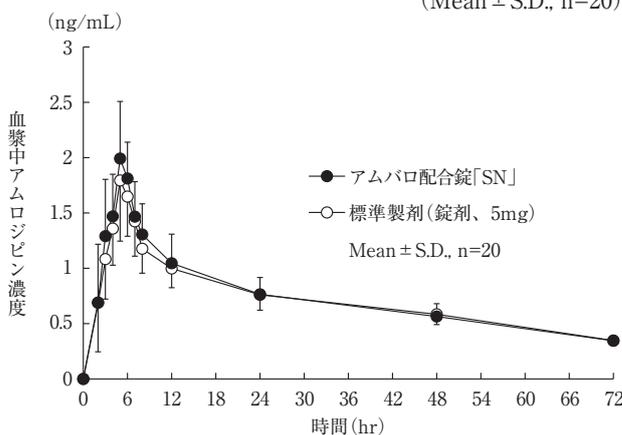
(Mean ± S.D., n=20)



### ●アムロジピン

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-72</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
アムバロ配合錠「SN」	52.13 ± 7.51	2.08 ± 0.46	5.20 ± 0.62	44.36 ± 14.38
標準製剤(錠剤、5mg)	51.12 ± 7.01	1.97 ± 0.42	5.25 ± 0.79	43.34 ± 8.02

(Mean ± S.D., n=20)



血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

## 【薬効薬理】

### ●バルサルタン<sup>3)</sup>

アンジオテンシンⅡ受容体のサブタイプAT<sub>1</sub>受容体の拮抗薬。内因性昇圧物質のアンジオテンシンⅡに対して受容体レベルで競合的に拮抗することにより降圧作用を現す。

### ●アムロジピン<sup>3)</sup>

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬としての作用を示すが、作用の発現が緩徐で持続的であるという特徴を有する。ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は膜電位依存性L型カルシウムチャネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

### ●バルサルタン

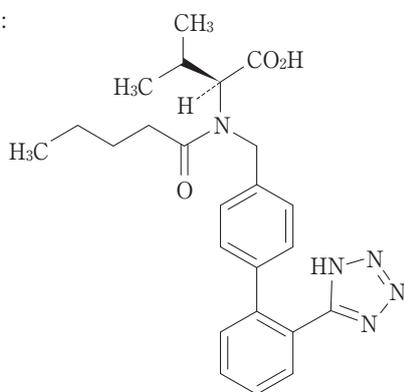
一般名：バルサルタン (Valsartan)

化学名：(2S)-3-Methyl-2-(N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl]-4-yl]methyl]pentanamido) butanoic acid

分子式：C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

分子量：435.52

構造式：



性状：白色の粉末である。

メタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けやすく、水にほとんど溶けない。

### ●アムロジピンベシル酸塩

一般名：アムロジピンベシル酸塩 (Amlodipine Besilate)

化学名：3-Ethyl 5-methyl(4RS)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monobenzenesulfonate

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> · C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S

分子量：567.05

構造式：



性状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水に溶けにくい。

メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

融点：約198℃(分解)

## 【取扱い上の注意】

### 安定性試験結果<sup>4)</sup>

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、アムバロ配合錠「SN」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

## 【包装】

アムバロ配合錠「SN」

140錠(PTP14錠×10)

## 【主要文献】

※※1) Naito, T. et al. : J. Hum. Lact., 31(2), 301~306(2015)

2) シオノケミカル(株)：アムバロ配合錠「SN」の生物学的同等性に関する資料(社内資料)

3) 第十七改正日本薬局方解説書 廣川書店

4) シオノケミカル(株)：アムバロ配合錠「SN」の安定性に関する資料(社内資料)

## 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

シオノケミカル株式会社 学術情報本部

〒104-0028 東京都中央区八重洲2丁目10番10号

TEL : 03-5202-0213

FAX : 03-5202-0230

®登録商標

製造販売元

**SHIONO** シオノケミカル株式会社

東京都中央区八重洲2丁目10番10号

- 5 -

6470220-C