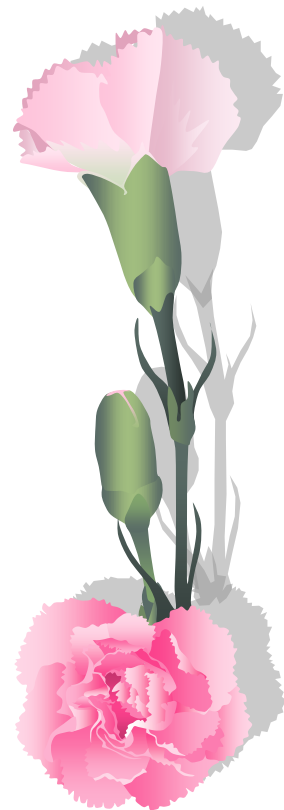


GMPとは？
GMP概論
衛生管理/記録書



法令の位置づけ

- 法律, 政令, 省令, 通知, ガイドライン, 事務連絡, 事例集とは
- 薬事法(現在は薬機法), 薬事法施行令, GMP省令, 薬事法施行規則など

法律, 政令, 省令, 通知

制定/改訂 国会 内閣 各省大臣 局/課長

憲法 法律 政令 省令 告示 通知 事務連絡

薬事法 GMP省令 GMP施行通知

薬事法施行令 日局 原薬GMP

薬事法施行規則

事例集

大枠

→

→

詳細

ICH8,9,10、PIC/S GMPガイドライン、事例集、Q&A など

法的な拘束力はないが、品質管理に問題があると。

それに基づいた同等の対応が求められる

他の規則とGMPの違い

- ICH
- EU-GMP, CGMP
- PIC/S GMP

ICHとは、International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (国際医薬品規制調和国際会議)の略称です。日本・米国・EUそれぞれの医薬品規制当局と産業界代表で構成

ICH

1) ICHシリーズ

ICH8; 製剤開発に関するガイドラインの改定

ICH9; 品質リスクマネジメントに関するガイドライン

ICH10; 医薬品品質システムに関するガイドライン

検討中

ICH11; 原薬の開発と製造

(化学薬品とバイオテクノロジー応用医薬品

/生物起源由来医薬品)ガイドライン

3極GMP

米国 (cGMP)

欧州 (EU-GMP)

日本 (J-GMP)

基本的には同じ。

ただ、追加の指令/通知など、査察のレベルなどにより違う

米国 > 欧州 > 日本 の感覚

PIC/S GMP

PIC 医薬品査察協定

(Pharmaceutical Inspection Convention)

PIC Scheme 医薬品査察協同スキーム

(Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme)

PICおよびPIC/Sの両者を運営一併せて
“PIC/S”と称す

2014年に日本もPIC/Sに加入

PIC/S GMPガイドラインに合わせる

PIC/S GMPガイド

EC GMPガイドと実質的に同一

基本GMPガイド(Part I)

原薬GMPガイド(Part II)

- ANNEX(アネックス)1 無菌医薬品の製造 ANNEX2 生物学的製剤の製造
ANNEX3 放射性医薬品の製造 ANNEX6 医療用ガスの製造
ANNEX7 植物性医薬品の製造 ANNEX8 原料及び包材料のサンプリング
ANNEX9 液剤、クリーム剤及び軟膏剤の製造
ANNEX10 定量噴霧式吸入剤の製造 ANNEX11 コンピューター化システム
ANNEX12 医薬品製造における電離放射線の使用
ANNEX13 治験薬の製造 ANNEX14 ヒト血液及び人血漿由来製品の製造
ANNEX15 適格性評価及びバリデーション
ANNEX17 パラメトリックリリース ANNEX19 参考品及び保存サンプル

PIC/S-GMPの6つのギャップ

GMP省令/GMP施行通知に追加

1. 品質リスクマネジメント ICH9の考え
2. 製品品質の照査 森全体を見て改善
3. 参考品等の保管 原料、資材の保管も
4. 安定性モニタリング 年次安定性試験
5. 原料等の供給者管理 原料製造所査察等
6. バリデーション 定期的バリデーション

原料全梱確認試験はPIC/S-GMPガイドライン

PIC/S GMPガイドラインの適用

GMP省令を踏まえ、製造業者等の対応において許容できないリスクがあると判断された場合は、必要な指導にあたりPIC/SのGMPガイドラインにある手法を求める場合もあることから、品質確保の観点から、PIC/SのGMPガイドラインを踏まえ、製造業者の自らの手法においても同等以上の品質が確保される根拠の妥当性について十分に確認しておく必要がある。

GMPの基本的な概念

- ・GMPとは－GMP3要素
- ・GMPはハードとソフト両面から
- ・ルールを定め、文書にし、実施したことは記録
 - ・決めなければならないこと－責任体制
 - ・決めなければならないこと－文書体系
 - ・やらなければならないこと
 - バリデーション/変更管理/逸脱/OOS・OOT/
自己点検/教育訓練/苦情対応/文書管理など

GMPの組織（仕組み）

1) 責任者体制（任命と業務内容文書化）

- 製造管理者 任命リストはSOPと別にする

- 製造部門/品質管理部門

- その他の責任者

出荷可否判定者/バリデーション責任者/

変更管理責任者/逸脱管理責任者/

品質情報責任者/回収処理責任者/

自己点検責任者/教育訓練責任者/

文書管理責任者等

GMPの組織（仕組み）

2) 仕組み

- ・ **製造部門と品質部門を別にする**

- ・ 自分が製造した製品を自分で評価して出荷しない

- ・ **主な業務（ルールを作成する）**

原料・資材受入れ/製造/試験検査/出荷/
バリデーション/変更管理/逸脱/OOS/
苦情/回収/自己点検/教育訓練/
文書・記録管理/その他必要手順

試験関係 サンプルングが意図的に違うサンプル

収去され試験を実施したら規格外→製品回収

(収去は3～5年に該当品が1ロット)

逸脱が生じ、別の良いロットからサンプルング

・現場がサンプルングする仕組み

仕組み上、過ちを犯し易い方法になっていた

自分で造って自分でサンプルング

原則はQCがサンプルング、それ以外の場合は

SOP作成し恣意が入らないようにする。

・ミスを報告すると賞与に反映する仕組み

わからないと判断して行った⇒犯罪

GMPの組織（仕組み）

仕組みを作ればそれを文書へ

- ・文書（規則，SOP，規格など）管理規定作成
原料・資材受入れ/製造/試験検査/出荷/
バリデーション/変更管理/逸脱/OOS/
苦情/回収/自己点検/教育訓練/
文書・記録管理/その他必要手順

構造設備（ハード）

- ゾーン区分
- エアーの流れ
- 人の動線と物の動線
- 水の管理
- 交叉汚染防止
- 高薬理活性物質の封じ込め
- 異物混入防止と防虫対策の基本
- GMP適合性調査に向けた構造設備管理ポイント

ゾーン区分

浮遊微粒子1) 浮遊菌 落下菌
個/ft³ CFU/m³ CFU/4hrs
グレード $\geq 0.5\mu\text{m}$ 直径9cm

重要操作区域 A	2)	100	<1	<1
重要操作支援区域 B	3)	100	10	5
その他操作区域 C	4)	10,000	100	50
非無菌支援区域 D	5)	100,000	200	100

1) 非作業時 2) 無菌充填(滅菌工程がないもの)

3) 注射剤(滅菌工程があるもの)

4) 固形剤 10,000~ 5) (二次)包装 100,000~

汚染防止

- 1) 洗浄バリデーション
- 2) ラインクリアランス
- 3) 間違わない仕組み(バーコード管理)
- 4) ラベル発行管理 など

異物(毛髪・金属)混入と防虫対策の基本

持ち込まない

- ・原料/資材の異物/虫リスクがあるものを入れない

入れない

- ・製造工程で入れない
- ・原料/資材の評価、作業環境の評価、
- ・人の行為 & 更衣

取り除く

- ・全数ビデオ検査、系外排出品の評価
- ・金属は粉と成形で除鉄器、メタルチェッカー

虫

防虫対策

防虫は食品、医薬品にとって重要な業務である。

虫は命をかけている。

私たちが虫の命に相当するだけのエネルギーをかけて対処しないと虫は減らない。

虫

・虫を知る 闘う相手を先ずは知る

内部繁殖虫；ハエ類、

チャタテ、ダニ、ゴキブリ等

外部侵入虫；ユスリカ、ハエ類、ムカデ類、クモ類等

<https://www.ikari.co.jp/topics/professional1.html> イカリ消毒(株)

- ・防虫専門業者のHPに詳細が記載されている
- ・依頼すると防虫対策のテキストを貰える
- ・虫の名前を頭に入れる、内部発生虫、外部からの侵入虫かどうか、飛来か歩行か
- ・生息に好む場所は

虫

・虫のモニターをする

品質管理は3ゲン、5ゲン(現場/現物/現実/原理/原則)
と PDCA(Plan-Do-Check-Action)の
二つだと言っても過言ではない。

虫のモニターが必要/モニターの方法

- ①トラップを置く ・補虫灯(ライト)・補虫シート(粘着)
- ②定期的に虫の数と虫の名前を記録する。
最初は同じに見えるが何度も見ているとわかる
- ③しかるべき会議体または責任者に報告し、
対策を講じる

虫

防虫の責任者は工場(製造所)長

- ・物事はどのレベルで講じるかによって投入資源(人とお金)が決まる。
- ・防虫対策はその製造所長の責任と考えて取り組むと効果が高まる。

言葉を変えると、虫の製品苦情がある & 工程で虫がよく発見される場合は、はっきり言って、その製造所長が関心がないか、能力がないということになる。

毛髪

基本的な考え方

持ち込まない

原料・資材メーカーの査察、指導

入れない

作業着、作業方法、設備の清掃

取り除く

原料の篩過、製剤のビデオ選別または全数目視

毛髪 その他

❁ 作業者の意識が重要

作業着の着方が不十分だと毛髪混入に繋がる
洗髪が効果大(毎日の洗髪がよい)

毛髪を発見するのも作業者
研修での意識付けが重要

❁ 資材から(特にプラスチック袋など)混入が多い

製品の包装資材、原料の包装資材から毛髪が混入することも多い

❁ 毛髪報告システムを作る

毛髪発見した記録を取り、どこからの毛髪が多いかデータを確認し、多いところを改善する

作成する文書類 京都府薬務課資料より

製造管理基準書/ 品質管理基準書/衛生管理基準書

その他;

製品標準書 製造所からの出荷の管理手順書

変更管理手順書 逸脱管理手順書

品質等に関する情報及び品質不良等の処理手順書

回収処理手順書 自己点検手順書

教育訓練手順書 文書及び記録管理手順書

バリデーション手順書

文書管理システム

🌸 文書管理基準を定める

GMPポリシー/GMP基準/各種基準

手順書(SOPなど)/指図・記録書/データ

製品標準書/1-10の手順書

出荷/バリデーション/変更管理/逸脱/品質情報・不良品/回収/自己点検/教育訓練/文書・記録管理/その他必要手順

記録の注意事項

- ❁ 記録はその都度行う
- ❁ 生データから記録する
- ❁ 生データがあるものは必ず残す
- ❁ 記録がないと後からわからない
(トレーサビリティが可能)

計量などの重要な項目はプリントアウトする。
かつ記録のすぐ近くに貼付欄を設ける。

- ❁ 記録がプリントアウトするものは必ず残す
- ❁ 計量など重要なものは出来る限り打ち出すようにする
- ❁ プリントアウトしたものは、記録の確認のすぐちかくに貼付する
- ❁ 転記ミスがないか、出来る限りダブルチェックする
- ❁ ロットNo. は一文字毎にレ点をする。

現場の作業者に計算させるようなSOPにしない

- ❁ よくあるのが、gとmLの換算です。現場の実際の計器の単位にSOPは一致させる必要があります。
- ❁ もし、現場でどうしても計算が必要な時は、その計算過程が分かるように計算式を記入させる。
- ❁ 計算したものはダブルチェック項目にする。

現場の計測器の単位とSOPの単位は一致させる

🌸 KgとL

🌸 国際単位系(SI単位) ニュートン ⇔ kgf

🌸 ジュールとカロリー

液体を容量で行うか重さで行うか、両方が存在

GMP管理の基礎

1) 製造管理

- ・製造指図書に記載すること(トレーサビリティ確保)
 - ・原料, 資材, 製品の管理
 - ・定められたものを使う
 - ・定められた場所に保管する
間違いは戻す時に起きる
 - ・バリデーションの重要性
 - ・均質性評価 混合性など

GMP管理の基礎

2) 衛生管理

- 健康な人(病気, 怪我の場合)
 - 作業開始前、お昼休憩、終了時手指確認
- 手洗い/更衣
 - 正しい着衣(鏡設置、着衣の順番写真付き)
 - 作業着のゴミ取り
- 作業室, クリーンルームへの入退室
 - 査察者にも教育訓練を行う、
- 製造所の清掃の仕方
 - 外部に委託する場合、作業者の教育訓練

衛生管理基準書で決めている項目

- 掃除の頻度と手順を基準書で定められた方法で行う。それを確認して、記録に残す。
- 従業員の作業着への着替えや手洗いを定められた方法で行。
- 従業員の健康状態を把握する
(健康状態が悪い状況で医薬品の製造をしない)
- 衛生管理がきちんと行われていることを品質部門へ報告する。 など

GMP管理の基礎

3) 品質管理

- ・原料/原薬の受け入れ試験
- ・資材の受け入れ試験
- ・試験の省略について
- ・試薬, 試液, 標準品の管理
- ・参考品の保管
- ・サンプリングについて
- ・製品試験(内容物の包装/表示)
- ・外観検査のポイント
- ・出荷判定

バリデーション

バリデーション基準（平成17年3月30日薬食監麻
発第0330001号GMP・薬局等構造設備規則等に関
わる課長通知）

1) バリデーションの概論

バリデーション

- バリデーションとは何か
- 設計時適格性評価（DQ）
- 据付時適格性評価（IQ）
- 運転時適格性評価（OQ）
- 稼動性能適格性評価（PQ）

プロセスバリデーション(製造プロセス)

- プロセスバリデーションとは何か
製造工程/製造を支援するシステム/洗浄等の作業
- 予測的バリデーション
- 同時的バリデーション
- 回顧的バリデーション(前は良く活用⇒例外)
- 再バリデーション
変更時の再バリデーション
定期的な再バリデーション(基本)

空調システムバリデーション

空調システム(HVAC)

- ・差圧/温度/湿度/風量/塵埃数
- ・環境モニタリング
- ・GMP調査での指摘事項例

HVAC ; Heating Ventilating Air Conditioning
(暖房、換気、空調)

製薬用水の管理とバリデーション

- 製薬用水の選択
- 水質の管理(水道水, 精製水, 注射用水)
- 水のロット管理
- ユースポイントでの評価
- GMP調査での指摘事項例

洗淨バリデーション

- ・何故洗淨バリデーションが必要か
承認された成分以外のものが含まれていないことが必須である。
- ・残存基準 ; 原薬/有効成分
 - ・0.1%投与量基準
 - ・10ppm
 - ・目視判定基準 の内厳しい値とする
- ・洗淨方法
- ・洗淨評価方法

コンピューターバリデーション

- 何故コンピューターにバリデーションが必要か
- CSVとは
 - 文書システムと電子承認/電子記録システム
 - GMP調査での指摘事項例

分析法バリデーションで確認する項目

(分析能パラメーター)「平成20年度国内人材育成等基盤体制強化事業」より

分析能パラメータ(Validation Characteristics)

- 1 真度 (Accuracy/Trueness)
- 2 精度 (Precision)
- 3 特異性 (Specificity)
- 4 検出限界 (Detection limit)
- 5 定量限界 (Quantitation limit)
- 6 直線性 (Linearity)
- 7 範囲 (Range)
- 8 頑健性 (Robustness) *

*頑健性は、分析能パラメータには含まれないが、実分析を行う際の信頼性確保のために必要な項目である。

FDAのPAI(新製品の事前査察)での指摘

造粒乾燥工程の終点確認

当時のバリデーションは温度と時間を決めていた
ただ、終点確認は顆粒の水分を測定して、水分値
が一定の値以下でなければ、さらに乾燥を*分間
行い再度乾燥する。とのSOPであった。

⇒

FDAの指摘

これはバリデーションされているとは言わない。
一定の時間乾燥して、それが一定の値にはいる
ことがバリデートされていることになる。

変更管理/逸脱管理/OOS

変更管理

- 変更管理の仕組み
- 変更管理の内容
- GQPとの関係

逸脱管理

- 逸脱の捉え方
- 逸脱内容/件数の評価
- CAPA(是正と予防)の実施
- OOSの基本的考え方

CAPA(是正 & 予防)

Corrective Action and Preventive Actionの略号

不具合の再発防止に関する標準的な手法
法的要件ではないが海外では実施している

・Corrective Action → 是正措置

同じ場所で再度同じことが起きないようにする(再発防止)

・Preventive Action → 予防措置

まだ起こっていない場所で予測して防止する(予防)

流れ

- ①根本原因究明
- ②再発防止のための是正措置
- ③予防措置
- ④実効性検証

「ジャンボ機長の状況判断 — 失敗しない決断と行動 —」 坂井優基著

CRP (Cockpit Resource Management) 訓練で
強調されること

- 1) 機長は、まわりの人間が気づいたことや思ったことを言い出しやすい雰囲気をつくる
- 2) 機長以外の乗員は、何かに気づいたときや少しでもおかしいと思ったときには必ず明確に口に出す
- 3) 機長は、誰かが何かを言い出したらそれについて考える

「ジャンボ機長の状況判断

—失敗しない決断と行動— 坂井優基著

ジャンボジェット機の実ミスは墜落に繋がるので、おかしいと思ったら、無駄でもよいから確認する。

特に、副機長がおかしいと思ったことは言わないと、機長もミスをするので、危ない。

逸脱の考えにも通じる

逸脱でもなくてもいつもと違うおかしいと思ったら、報告したり周りに尋ねる、その感性が大きな問題を防ぐ。

OOS (Out of Specification)管理

1. OOSのSOPを作成する
2. OOT (Out of trend) の管理を行う場合もある

注意事項;

1. 簡単にリピート/リテスト(再試験)を行わない
ラボエラーが明確になればリピート試験
2. リテスト前に製造で問題がなかったの調査
3. 再サンプリングするには、よほどの理由が必要
4. EU-GMPにOOTが入り、いずれPIC/Sにも入る
OOTもOOSと同じ扱いになる

苦情処理・回収措置

SOPで定める

- 苦情の位置づけ
- 苦情時の対応
- クレーマーへの対応
- 製品改善への反映
- 回収の手順書作成
- 回収の実情
- 回収の手順

教育訓練

- 教育訓練責任者の任務を定める
- 計画作成/実施/記録を残す
- 作業者認定制度導入する

自己点検と監査

自己点検; Plan-Do-Check-Action

- ・自己点検の方法をSOP化
- ・自己点検の実施と記録
- ・自己点検を改善に生かす

監査; 原料 & 資材メーカー、委託先

- ・受け入れ試験だけでは品質は保証できない
- ・原料 & 資材メーカーの品質保証の把握
⇒トータルの品質保証があって品質保証になる

GMP監査の必要性

医薬品は原料 / 資材の品質に大きく影響される

固体剤

製剤化技術はあるが、見方を変えると原料を混合しているなので、原料の品質がそのまま伝わる。

一部、篩過工程が入っていて異物の一部を除去

注射剤

ろ過工程があり、異物、微生物は減らせる。

不純物やエンドトキシンは除去できない。

微生物も多いとリスクが大きい(毒素産出?)

販売名 原薬製造所のGMP不適合

製品回収

株式会社ポーラファルマ (1)ルリコンクリーム1%
(2)ルリコン液1%
(3)ルリコン軟膏1%

マルホ株式会社 (1)アスタットクリーム1%
(2)アスタット外用液1%
(3)アスタット軟膏1%

第一三共ヘルスケア株式会社 (1)ピロエースZ液
(2)ピロエースZクリーム
(3)ピロエースZ軟膏
(4)ピロエースZジェットスプレー

東興薬品工業株式会社 (1)フットガンコーワ液
(2)フットガンコーワクリーム

販売名： 原薬製造所のGMP不適合

製品回収

回収理由 2015年10月27日

本製品に使用される原薬の製造所において、GMP管理上の不備が判明いたしました。弊社では当該不備を重く受け止め、当該製品について、**市場にある使用期限内のロットを自主回収**することと致します。

危惧される具体的な健康被害

原薬製造業者では、ロット毎に品質評価を行い、また製剤製造業者にて原薬受け入れ時及び製品出荷前に品質試験を実施して、製品の規格に適合していることを確認しております。そのため、当該製品による重篤な健康被害が発生する可能性はないと考えます。またこれまでに、本件に起因すると考えられる健康被害の報告はありません。

⇒

原薬製造所でのGMP不適合によりその原薬を使用した製品の回収は韓国の注射剤原薬製造所であったが、注射剤以外では初めかと。

祈りの品質 一人が創る品質

🌸 60歳で退職(エーザイの定年は65歳)

🌸 知識/経験を伝えたい



🌸 ホームページ(HP)作成





HPに知識/経験を掲載

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/indexframe.html>

現在;顧問3社、セミナー講師40回、他講演など

- ・相談(無料) ・講演(無料;2015年度内)
- ・メルマガ(品質保証のあれこれ 1通/週;無料)

項目

- トップページ
- セミナー案内 **new**
- プロフィール 
- 業務内容(項目)
- 退職の心得
- ブログ(笑顔のレシピ;毎日) 
- 埼玉いのちの電話応援/広報誌等 **new**
- 料理教室(ザ・キッチン) **new**
- ご意見/ご相談投稿 
- Q & A 
- 形式知&リンク集 
- 人が創る品質(エッセイ) **new** 
- ロゴセラピー(夜と霧)
- 個人心理学/アドラー心理学
- 言葉の力/信じる力
- 私を変えた一言
- 小さな行い
- よっくんのポエム 
- メルマガ登録(1通/週) 
- 本の紹介&感想 **new** 
- 掲示板(ツナガル) 
- アクセス数: **023764**
- 現在の時刻: **09:03**
- 2015/10/18update

Welcome to my Website! 😊



祈りの品質 一人が創る品質

品質トラブル(涙) **ドキ** **ハラ** **ハラ** 任せてください **大丈夫** **大丈夫** **ホッ** **ホッ** さらに品質向上!(笑) **ニコ** **ニコ** **安心** **安心**

医薬品の品質保証を行うには

祈りの精神(Spiritual5S) がとても重要だということに、30年品質管理/品質保証に携わって来て気付きました。

1. 自分ができることは行い、できないことを絶えず祈る。
2. 祈り続けるとアイデアが浮かび、できる場合がある。
3. 祈ることは、それを何とか解決したい心の叫びである。

祈るのは人の意思です。人が品質を創ります。そのために人の質を高めることが大切です。

人の質を高めること、人の気持ちを大切にすることで品質を向上させるヒントを紹介します。

医薬品の品質保証に携わる方に何かプラスになり、医薬品の品質がよくなることを願っています。それが回りまわって、人々の健康に



”ハチドリ一滴(ひとしずく)”でも貢献できたら嬉しいです。



注) 掲示板にはGMP/品質保証のご質問もお寄せください。それに私も含めた皆さんが回答することで”知”の交流と向上が出来たらと願います。文字にアンダーラインがあるのをクリックすると、さらに詳細な説明に飛びます。

Copyright(C) 祈りの品質-一人が創る品質- M.W. All Rights Reserved.



「貞観政要のリーダー学」 守屋 洋著

“大事は皆小事より起こる”

太宗(唐の二代目名君)が貞観六年、側近の者に語った。

近ごろ、朝廷で政務を決裁するとき、法令違反に気づくことがある。この程度のことは小事だとして、あえて見逃しているのであろうが、およそ天下の大事はすべてこのような小事に起因しているのである。小事だからといって捨ておけば、大事が起こったときには、もはや手のつけようがない。国家が傾くのも、すべてこれが原因である。隋の煬帝は暴虐の限りを尽くしたあげく、匹犬の手にかかって殺されたが、それを聞いても嘆き悲しんだ者はいなかったという。どうかそちたちは、わたしに煬帝の二の舞いをさせないでほしい。わたしもまた、そちたちに忠なるが故に誅殺された閔竜逢や晁錯の二の舞いはさせないつもりである。こうして君臣ともに終りをよくするなら、なんと素晴らしいことではないか。

英国のダグラス少佐

(海軍の英国式の指導者)

「日本帝国の栄光と威厳は、一個の海軍士官にかかっている。言葉をひるがえせば、一個の海軍士官の志操、精神、そして能力が、すなわち日本のそれにかかっている」



- 🌸 まさに、品質保証は私達一人ひとりの志操、精神、そして能力にかかっている
- 🌸 会社が品質保証をしているのではなく、それに携わっている一人ひとりが日々の一つひとつの課題を先送りせずに着実に実践する

気づく、対処する、確実に行う力
本[生き方]より 稲盛和夫氏

結果 = 考え方 × 熱意 × 能力

一番大切なのは考え方

自分たちの工場、製品をどうしたいか
= 自分たちの仕事、職場を守ること

二番目は熱意

時間とお金を何に使っているかを見ると、
その人がどんな人かわかる

言志四録

🌸 少にして学べば、

🌸 則ち壯にして為す」とあり。

🌸 壯にして学べば、

🌸 則ち老いて衰へず。

🌸 老いて学べば、

🌸 則ち死して朽ちず。