

2 型糖尿病合併慢性腎臓病の 基礎治療薬としてのフィネレノンと SGLT2 阻害薬の位置づけ

片山 茂裕^{1,2)} 野口 哲郎³⁾
山下 哲史³⁾ 新田 大介³⁾

要 約

2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病の基礎治療薬としてレニン・アンジオテンシン系阻害薬 (RASi), ナトリウム・グルコース共役輸送体 2 阻害薬 (SGLT2i), 非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (nsMRA), グルカゴン様ペプチド-1 受容体作動薬 (GLP-1RA) がガイドラインにおいて推奨され, 4 pillars とよばれるようになっていく。そして, 患者のイベントリスクに応じてこれらの薬剤の導入を最適化することが提案されている。2025 年に nsMRA であるフィネレノンと SGLT2i の同時併用したときの有効性と安全性を検討した CONFIDENCE 試験が発表され, 同時併用の有用性が示された。CONFIDENCE 試験をはじめとする併用エビデンスがさらに蓄積され, 4 pillars が適切に使用されることで, 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者の予後改善が期待される。

はじめに

2001 年にレニン・アンジオテンシン系阻害薬 (renin-angiotensin system inhibitor : RASi) の CKD 進行抑制のエビデンスが発表されて以

降^{1,2)}, 2 型糖尿病 (T2DM) を合併する慢性腎臓病 (CKD) の治療は近年大きく進歩した。ナトリウム・グルコース共役輸送体 2 阻害薬 (sodium glucose co-transporter 2 inhibitor : SGLT2i) は T2DM を合併した CKD 患者を対象とした CREDENCE 試験³⁾, CKD 患者を対象とした DAPA-CKD 試験⁴⁾ および EMPA-KIDNEY 試験⁵⁾ において心腎イベントに対する有用性を示し, SGLT2i が CKD の基礎治療に加わった。非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist : nsMRA) であるフィネレノンは, T2DM 合併 CKD 患者を対象とした FIGARO-DKD 試験⁶⁾ および FIDELIO-DKD 試験⁷⁾ において心腎保護作用を示し, 2022 年にわが国で T2DM を合併する CKD の治療薬としての適応を取得した。グルカゴン様ペプチド-1 受容体作動薬 (glucagon-like peptide-1 receptor agonist : GLP-1RA) は, 2024 年に T2DM 合併 CKD 患者を対象とした FLOW 試験において心腎イベントに対する有用性が示された⁸⁾。現在では RASi, SGLT2i, nsMRA, GLP-1RA の 4 剤が T2DM 合併 CKD における心腎イベントリスクを低下させる薬剤として推奨され^{9~12)}, 4 pillars とよばれている¹³⁾。

Key words : フィネレノン, ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬, SGLT2 阻害薬, 糖尿病関連腎臓病

¹⁾ 埼玉医科大学医学部 ²⁾ 埼玉医科大学かわごえクリニック ³⁾ バイエル薬品株式会社メディカルアフェアーズ&ファーマコビジランス本部

本稿では、わが国で T2DM 合併 CKD の適応を有するフィネレノンと CKD の適応を有する SGLT2i の 2 剤に焦点をあて、これらの併用エビデンスおよび実臨床においてどのように使用するかを述べる。

I T2DM 合併 CKD 患者におけるイベントリスク

CKD における心血管死および腎不全（透析や腎移植）のリスクは eGFR (estimated glomerular filtration rate) が低下するほど、あるいは UACR (urinary albumin creatinine ratio) が高くなるほど上昇する¹⁴⁾。RASi や SGLT2i により UACR の低下が期待できるが、これらの薬剤の投与後の残存 UACR 値が高いほど心腎のイベント発現率が高く、プラセボ群と同程度のリスクであることが臨床試験の追加解析にて示されている^{15~19)}。つまり SGLT2i の介入後であっても UACR を定期的に測定し、残存アルブミン尿がみられる場合には速やかに治療介入を強化することが重要である。また近年、年間 3 mL/min/1.73 m² を超えて eGFR が低下する症例は腎イベントおよび心血管イベントのリスクが上昇することが報告されており、eGFR slope で低下速度を評価する重要性が示唆されている^{20~23)}。以上から UACR と eGFR slope の 2 つの指標で現行の治療における残余リスクを評価しながら、追加治療の必要性を検討し、最適化することが求められる。

II フィネレノンの作用機序と臨床試験成績

CKD 進行のおもな要因は血行動態、代謝、炎症・線維化の大きく 3 つに分類される^{24,25)}。SGLT2i が血行動態、代謝への作用を主としているのに対し、フィネレノンはミネラルコルチコイド受容体 (mineralocorticoid receptor: MR) の過剰活性の抑制を介した抗炎症・抗線維化により心腎保護作用を発揮していると考えられている^{26,27)}。フィネレノンは 2 つの第三相臨床試験 FIDELIO-DKD 試験と FIGARO-DKD 試験の統合解析 FIDELITY において、腎複合エンドポ

イント（腎不全の発症、4 週間以上持続するベースライン時点から 57% 以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死）のリスクをプラセボと比較して 23% 減少させ ($p=0.0002$)、心血管複合エンドポイント（心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、心不全による入院）のリスクをプラセボと比較して 14% 有意に減少させた ($p=0.0018$)²⁸⁾。FIDELITY のアジア人集団解析 ($n=2,858$) では、プラセボ群とくらべてフィネレノン群で心血管複合エンドポイントのリスクが 10%、腎複合エンドポイントのリスクが 36% 減少し、アジア人集団で腎複合エンドポイントの減少が全体集団にくらべて大きかった²⁹⁾。また FIDELITY では、投与開始 4 ヶ月後から試験終了までの chronic eGFR slope はプラセボ群の $-3.7 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{year}$ の低下と比較して、フィネレノン群では $-2.5 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{year}$ と有意な低下抑制を認めた ($p<0.0001$)³⁰⁾。アジア人集団でも chronic eGFR slope はプラセボ群の $-3.67 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{year}$ の低下に対し、フィネレノン群では $-2.60 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{year}$ と有意な低下抑制を認めた ($p=0.0002$)²⁹⁾。さらにこのアジア人集団においてはフィネレノン群の 39.5% が微量アルブミン尿期から正常アルブミン尿期へ退縮され（プラセボ群 14.8%, $\text{HR}=3.04$; 95% CI 2.21-4.18）、SGLT2i 併用有無によらずこの傾向は一貫していた³¹⁾。日本の実臨床の成績では SGLT2i が約 90% に併用された症例において、フィネレノンは投与後 1 年間の eGFR slope を介入前と比較して改善したことが報告された^{32,33)}。これら大規模臨床試験および実臨床のエビデンスは、フィネレノンが T2DM 合併 CKD に対する有用な治療選択肢であることを示唆している。

III フィネレノンと SGLT2i の併用エビデンス：FIDELITY と CONFIDENCE の対比

フィネレノンと SGLT2i を併用するベネフィットはまず基礎研究にて示された。RAS の活性化により高血圧を呈するラットに、NO 合成酵素阻害薬 L-NAME を投与することで内皮

表 1 FIDELITY と CONFIDENCE 試験におけるフィネレノンと SGLT2i の併用アウトカムの対比(文献 35, 36 より作表)

		FIDELITY SGLT2i 併用部分集団解析		CONFIDENCE 試験		
デザイン	試験	国際共同第Ⅲ相臨床試験 統合解析		国際共同第Ⅱ相臨床試験		
	対象	最大忍容量の RASi 投与を受けた T2DM 合併 CKD				
	SGLT2i 併用状況	ベースライン時, 877 例 (6.7%) の併用 SGLT2i 投与後〜ランダム化までの期間 ≤1 ヶ月 8.2% >1 ヶ月〜≤2 ヶ月 8.4% >2 ヶ月〜≤3 ヶ月 8.2% >3 ヶ月〜≤4 ヶ月 7.8% >4 ヶ月〜≤5 ヶ月 5.5% >5 ヶ月〜≤6 ヶ月 4.2% >6 ヶ月 57.7%		フィネレノンと SGLT2i の同時併用群 (n=269), フィネレノン単剤群 (n=264), SGLT2i 単剤群 (n=267) の 3 群構成		
臨床パラメータ のベースライン からの初期変化		SGLT2i 併用群	SGLT2i 未併用群	SGLT2i 同時併用群	フィネレノン 単剤群	SGLT2i 単剤群
	UACR	−37% (4 ヶ月)	−31% (4 ヶ月)	−52% (6 ヶ月)	−32% (6 ヶ月)	−29% (6 ヶ月)
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	−3.69 (4 ヶ月)	−2.23 (4 ヶ月)	−5.6 (1 ヶ月) −5.0 (6 ヶ月)	−2.0 (1 ヶ月) −3.4 (6 ヶ月)	−3.8 (1 ヶ月) −3.3 (6 ヶ月)
	SBP (mmHg)	−3.6 (4 ヶ月)	−3.7 (4 ヶ月)	−7.4 (1 ヶ月) −6.5 (6 ヶ月)	−2.9 (1 ヶ月) −2.1 (6 ヶ月)	−3.7 (1 ヶ月) −2.4 (6 ヶ月)

機能障害を誘発させたモデルにおいて、フィネレノンと SGLT2i を併用すると、UPCR (urinary protein creatinine ratio) の低下に加え、心臓および腎臓の血管組織障害および線維化のスコアを低下させ、この心腎保護作用は併用群でより強くみられ、併用のベネフィットが示された³⁴⁾。臨床におけるフィネレノンと SGLT2i の併用エビデンスとして、FIDELITY の SGLT2i 部分集団解析と CONFIDENCE 試験の概要を表 1 に示す。FIDELITY では SGLT2i 投与開始からランダム化までの期間が 3 ヶ月以内であった割合は 25%、6 ヶ月以内割合は 42%であった³⁵⁾。心血管および腎複合エンドポイントへの作用は SGLT2i の併用の有無によらず一貫しており、UACR や eGFR および血圧の早期変化を含む安全性プロファイルは SGLT2i の併用の有無で同様であった³⁵⁾。

一方、2025 年に発表された CONFIDENCE 試験は、最大忍容量の RASi の投与を受けた T2DM 合併 CKD 患者を対象に、180 日間の投与期間と投与終了後 30 日間の観察期間にてフィネレノンと SGLT2i を同時併用した際の有効性と安全性を探索的に検討したはじめての臨床試験である。主要評価項目である 180 日時点での UACR の変化率はフィネレノンおよび SGLT2i 単剤 (エンパグリフロジン) 投与群でそれぞれ 32%、29%の低下で、これら単剤群と比較して同時併用群では 52%の有意な低下を示した³⁶⁾。また UACR の 30%の低下は腎イベントリスク低下との関連が報告されているが^{10,37)}、併用群では 14 日目という早期に UACR を約 30%低下させたことも 2 剤の併用のベネフィットといえる³⁶⁾。高カリウム血症の頻度はフィネレノン単剤群で 11.4%、併用群で 9.3%であり、血清カリ

ウム値を 5.5 mEq/L を超えるリスクは、フィネレノン単剤群にくらべて同時併用群で約 18% 低下した³⁶⁾。また同時併用群の eGFR および収縮期血圧 (SBP) のベースラインから 1 ヶ月の変化は、それぞれ $-5.6 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ および -7.4 mmHg であり、同時併用群のほうがフィネレノン単剤群と比較し大きな低下がみられた³⁶⁾。FIDELITY における SGLT2i 併用群の結果とは異なり、フィネレノンと SGLT2i を同時併用した場合に、このような大きな初期変化がみられた理由は十分にわかっていないが、とくに留意すべき点であり、さらなる解析が待たれる。

KDIGO CKD リスクカテゴリー別の部分集団解析では、ベースライン時の KDIGO リスクカテゴリーの low/moderate-risk, high-risk, very high-risk にかかわらず、UACR の低下および安全性プロファイルが一貫しており、この結果は微量アルブミン尿あるいは eGFR が比較的維持された病態早期の患者におけるフィネレノンと SGLT2i の併用による介入意義を示唆している³⁸⁾。また、CONFIDENCE 試験の GLP-1RA の併用の有無別にみた部分集団解析においても、GLP-1RA の併用有無によらず UACR の低下および安全性プロファイルが一致していたことは、4 pillars の導入の参考になるだろう³⁹⁾。

IV Optimized sequence approach と フィネレノンと SGLT2i の位置づけ

臨床試験のデータを用いたシミュレーション解析により 4 pillars の併用が心血管および腎イベントまた全死亡のリスクを単剤よりも低下させることが示唆されている (図 1)⁴⁰⁾。Neuen らは 4 pillars の導入例として optimized sequence approach という考え方を提唱し、CKD の重症度分類で示されるようなイベントリスクに応じて各薬剤を導入する必要性を述べている (図 2)⁴¹⁾。optimized sequence approach は、従来のように各薬剤を段階的に導入する方法、RASi および SGLT2i を 3 ヶ月以内に導入し、次いで nsMRA と GLP-1 RA を導入する積極的な併用

療法、そして 4 pillars を 3 ヶ月以内に導入するより迅速な併用療法の 3 つに分かれる (図 2)。従来のように段階的に導入する場合、用量調整やアルブミン尿の評価をしながら追加治療していくため、ガイドライン推奨の薬物療法の実践には最大 12~18 ヶ月を要する可能性があった。アルブミン尿を呈する T2DM 患者は早期から心血管イベントリスクを有しており^{42,43)}、介入の遅れが予後を悪化させる可能性を有している。よってイベントリスクの高い患者に対しては積極的な併用療法やより迅速な併用療法が必要で、CONFIDENCE におけるフィネレノンと SGLT2i の同時併用の有効性と安全性プロファイルにより、これら 2 剤の同時併用あるいはより早い段階での併用の実現可能性が示されたと考えられる。しかし迅速な併用療法における忍容性、ベネフィットを得られる患者特性、実臨床における診察頻度、費用対効果やポリファーマシーの影響などエビデンスが不足している⁴⁴⁾。いずれの導入方法においても、残存するアルブミン尿を含めて患者のリスクを適切に評価し、個々の患者にあわせて速やかに治療アプローチを最適化することが重要と考えられる。

結 語

4 pillars の登場により T2DM 合併 CKD 患者の予後は大きく改善したものの、一度低下した腎機能を回復させることは困難である。そのため T2DM 患者の UACR, eGFR slope を定期的に確認し、CKD への早期からの積極的な治療介入が重要である。個々の患者のイベントリスクに応じて 4 pillars を用いた治療を最適化することで、T2DM 合併 CKD 患者の予後をさらに改善することが期待される。

【利益相反】 片山茂裕はバイエル薬品株式会社から講演料を受け取っている。野口哲郎, 山下哲史, 新田大介はバイエル薬品株式会社の社員である。

【謝 辞】 FIGARO-DKD 試験, FIDELIO-DKD 試験および CONFIDENCE 試験は Bayer AG が実施した臨床試験であり、ご協力いただきました医師ならびに関係者の

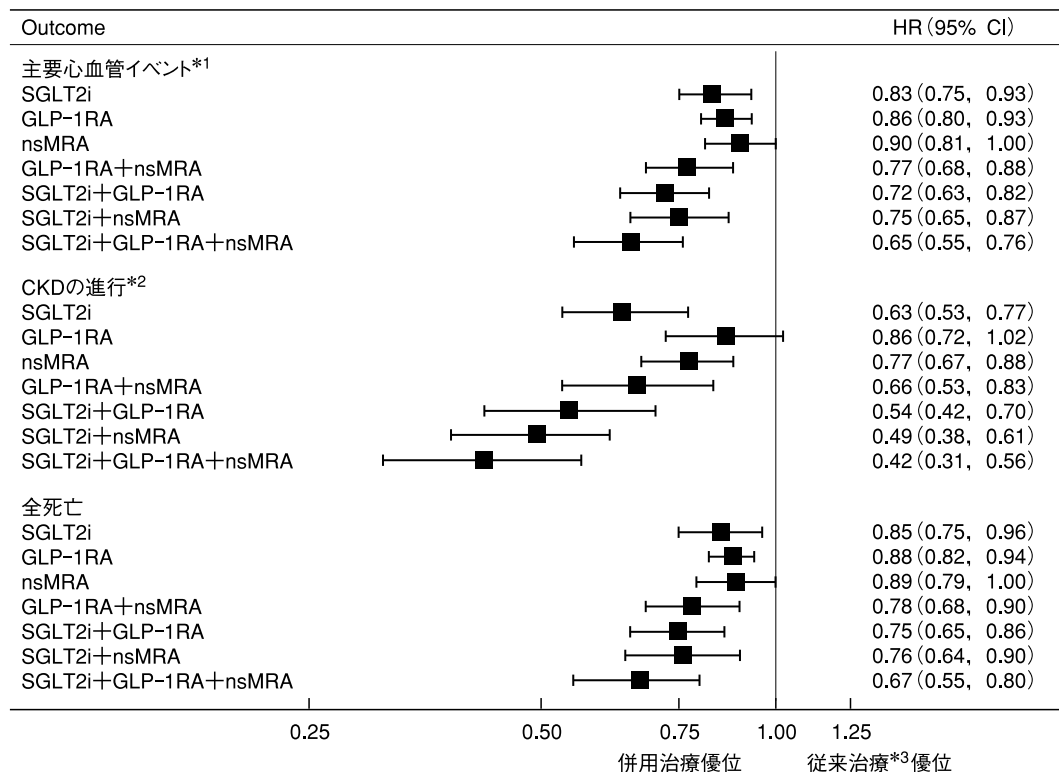


図1 RASi投与を受けたアルブミン尿を呈するT2DM患者におけるSGLT2i, GLP-1RA, nsMRAの併用投与による主要心血管イベント、CKD進行および全死亡に対する推定治療効果（文献40より作図、一部改変）

*1：非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，心血管死

*2：腎不全の発症，クレアチニンの倍化，腎臓死

*3：RASi投与と従来のリスク因子管理を含む標準治療

HR：hazard ratio, CI：confidence interval

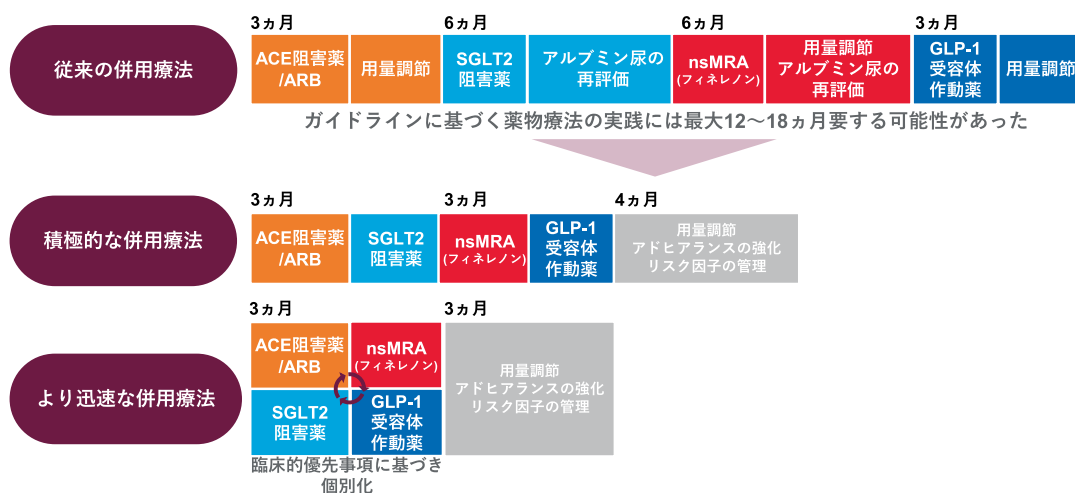


図2 Optimized sequence approachの概略（文献41より作図、一部改変）

皆様、ご参加いただきました患者様に深謝いたします。

文 献

- 1) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
- 2) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
- 3) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306.
- 4) Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46.
- 5) The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388:117-27.
- 6) Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:2252-63.
- 7) Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219-29.
- 8) Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2024;391:109-21.
- 9) American Diabetes Association Professional Practice Committee. Cardiovascular disease and risk management: standards of care in diabetes-2025. *Diabetes Care* 2025;48:S207-38.
- 10) American Diabetes Association Professional Practice Committee. Chronic kidney disease and risk management: standards of care in diabetes-2025. *Diabetes Care* 2025;48:S239-51.
- 11) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2024;105:S117-314.
- 12) 日本糖尿病学会 編・著. 糖尿病診療ガイドライン 2024. 南江堂; 2024.
- 13) Agarwal R, Fouque D. The foundation and the four pillars of treatment for cardiorenal protection in people with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:253-7.
- 14) Writing Group for the CKD Prognosis Consortium; Grams ME, Coresh J, Matsushita K, Ballew SH, Sang Y, Surapaneni A, et al. Estimated glomerular filtration rate, albuminuria, and adverse outcomes: an individual-participant data meta-analysis. *JAMA* 2023;330:1266-77.
- 15) de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H-H, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65:2309-20.
- 16) de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H-H, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;110:921-7.
- 17) Oshima M, Neuen BL, Li JW, Perkovic V, Charytan DM, de Zeeuw D, et al. Early change in albuminuria with canagliflozin predicts kidney and cardiovascular outcomes: a post hoc analysis from the CRE-DENCE Trial. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:2925-36.
- 18) Wajer SW, Di Xie, Inzucchi SE, Zinman B, Koitka-Weber A, Mattheus M, et al. Short-term changes in albuminuria and risk of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e016976.
- 19) van Mil D, Vart P, Chertow GM, Gansevoort RT, Rossing P, Toto RD, et al. Baseline, early changes, and residual albuminuria post hoc analysis of a randomized clinical trial of dapagliflozin in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2024;19:1574-84.
- 20) Rifkin DE, Shlipak MG, Katz R, Fried LF, Siscovick D, Chonchol M, et al. Rapid kidney function decline and mortality risk in older adults. *Arch Intern Med* 2008;168:2212-8.
- 21) Coresh J, Turin TC, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Appel LJ, et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 2014;311:2518-31.
- 22) Oshima M, Jun M, Ohkuma T, Toyama T, Wada T, Cooper ME, et al. The relationship between eGFR slope and subsequent risk of vascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes: the

- ADVANCE-ON study. *Diabetologia* 2019;62:1988-97.
- 23) Sartore G, Ragazzi E, Deppieri E, Lapolla A. Is eGFR slope a novel predictor of chronic complications of type 2 diabetes mellitus? A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res* 2024;17:8859678.
 - 24) Mora-Fernández C, Domínguez-Pimentel V, Mercedes Muros de Fuentes, Górriz JL, Martínez-Castelao A, Navarro-González JF. Diabetic kidney disease: from physiology to therapeutics. *J Physiol* 2014;592:3997-4012.
 - 25) Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:2032-45.
 - 26) Bauersachs J, Jaisser F, Toto R. Mineralocorticoid receptor activation and mineralocorticoid receptor antagonist treatment in cardiac and renal diseases. *Hypertension* 2015;65:257-63.
 - 27) Khan MS, Lea JP. Kidney and cardiovascular-protective benefits of combination drug therapies in chronic kidney disease associated with type 2 diabetes. *BMC Nephrol* 2024;25:248.
 - 28) Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022;43:474-84.
 - 29) Wada T, Anker SD, Liu Z, Lee BW, Lee C-T, Rossing P, et al. Efficacy and safety of finerenone in Asian patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: A FIDELITY analysis. *Kidney Dis* 2025;11: 402-15.
 - 30) Bakris GL, Ruilope LM, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, Rossing P, et al. A prespecified exploratory analysis from FIDELITY examined finerenone use and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Kidney Int* 2023;103: 196-206.
 - 31) Katayama S, Anker SD, Zhu D, Kim SG, Wu M-J, Kawanami D, et al. Efficacy and safety of finerenone in Asian patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a FIDELITY analysis by baseline kidney function. *J Diabetes Complications* 2025. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2025.109213>
 - 32) Yamanouchi M, Oba Y, Kamido H, Yoshimoto M, Yoshimura Y, Sugimoto H, et al. Finerenone and estimated GFR slope in type 2 diabetes and CKD. *Kidney Int Rep* 2025;10:2461-5.
 - 33) Yamao Y, Ota M, Kanasaki K. Real-world use of finerenone in diabetic kidney disease: eGFR slope analysis with exploratory data on prior MRA use. *Diabetol Int* 2025;16:717-25. <https://doi.org/10.1007/s13340-025-00839-5>.
 - 34) Kolkhof P, Hartmann E, Freyberger A, Pavkovic M, Mathar I, Sandner P, et al. Effects of finerenone combined with empagliflozin in a model of hypertension-induced end-organ damage. *Am J Nephrol* 2021;52:642-52.
 - 35) Rossing P, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, Ruilope LM, Birkenfeld AL, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment: The FIDELITY analysis. *Diabetes Care* 2022;45:2991-8.
 - 36) Agarwal R, Green JB, Heerspink HJL, Mann JFE, McGill JB, Mottl AK, et al. Finerenone with empagliflozin in chronic kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2025;393:533-43.
 - 37) Heerspink HJL, Kröpelin TF, Hoekman J, de Zeeuw D. Reducing albuminuria as surrogate endpoint (REASSURE) consortium. Drug-induced reduction in albuminuria is associated with subsequent renoprotection: A meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2055-64.
 - 38) Vaduganathan M, Green JB, Heerspink HJL, Kim SG, Mann JFE, McGill JB, et al. Simultaneous initiation of finerenone and empagliflozin across the spectrum of kidney risk in the CONFIDENCE trial. *Nephrol Dial Transplant* 2025. [gfaf160](https://doi.org/10.1093/ndt/gfaf160), <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaf160>.
 - 39) Agarwal R, Green JB, Heerspink HJL, Mann JFE, McGill JB, Mottl AK, et al. Impact of baseline GLP-1 receptor agonist use on albuminuria reduction and safety with simultaneous initiation of finerenone and empagliflozin in type 2 diabetes and chronic kidney disease (CONFIDENCE Trial). *Diabetes Care* 2025; 48:1904-13. <https://doi.org/10.2337/dc25-1673>.
 - 40) Neuen BL, Heerspink HJL, Claggett BL, Fletcher RA, Arnett C, de Oliveira Costa J, et al. Estimated lifetime cardiovascular, kidney, and mortality benefits of combination treatment with SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and nonsteroidal MRA compared with conventional care in patients with type 2 diabetes and albuminuria. *Circulation* 2024;149:450-62.
 - 41) Neuen BL, Tuttle KL, Bakris G, Vaduganathan M. Reframing chronicity with urgency in chronic kidney disease management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2024;19:1209-11.
 - 42) Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and

- renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813-21.
- 43) Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJG, Chalmers J, Heerspink HJL, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012;380:1662-73.
- 44) Rashid AM, Khan MS, Cherney DZI, Mehta A, Rangaswami J, Shafi T, et al. Rapid and simultaneous initiation of guideline-directed kidney therapies in patients with CKD and type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2025;36:2061-76. doi: 10.1681/ASN.0000000752.

The Positioning of Finerenone and SGLT2 Inhibitor as the Foundational Treatment in Chronic Kidney Disease with Type 2 Diabetes Mellitus

Shigehiro Katayama^{1,2)}, Tetsuro Noguchi³⁾, Satoshi Yamashita³⁾
and Daisuke Nitta³⁾

¹⁾*Faculty of Medicine, Saitama Medical University*

²⁾*Kawagoe Clinic, Saitama Medical University*

³⁾*Medical Affairs & Pharmacovigilance, Bayer Yakuhin, Ltd.*

Renin-angiotensin system inhibitors (RASi), sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i), nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists (nsMRA), and glucagon like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA) are recommended in the guidelines as the fundamental drugs of type 2 diabetes mellitus with chronic kidney disease, and they called as “4 pillars”. It has been suggested that the approach using these drugs are optimized according to the event risk of patients. The CONFIDENCE trial, which investigated the efficacy and safety of the simultaneous initiation of SGLT2i and finerenone, has been published in 2025. Accumulating evidence regarding the combination and appropriate use of these four pillars is expected to improve the prognosis of chronic kidney disease patients associated with type 2 diabetes mellitus.

＜2025 年 9 月 30 日 受稿＞