



## Romozumab의 효과 및 심혈관계 안전성: 체계적 문헌고찰 및 메타분석

최서용 · 김정민 · 오상현 · 천승현 · 정지은\*  
한양대학교 약학대학

### Efficacy and Cardiovascular Safety of Romozumab: A Meta-analysis and Systematic Review

Seo-Yong Choi, Jeong-Min Kim, Sang-Hyeon Oh, Seunghyun Cheon, and Jee-Eun Chung\*

College of Pharmacy and Institute of Pharmaceutical Science and Technology, Hanyang University, Gyeonggi-do 15588, Republic of Korea

#### ABSTRACT

**Background:** This systematic review and meta-analysis aimed to evaluate the efficacy and cardiovascular safety of romozumab compared with placebo. **Methods:** Randomized controlled trials (RCTs) were searched from Medline, EMBASE, Cochrane Central, and Web of Science until July 2022. Primary outcomes included the change in bone mineral density (BMD) from baseline at month 6. The secondary outcomes were the change of bone turnover markers (N-terminal propeptide of type 1 procollagen (P1NP); C-terminal telopeptide of type 1 collagen (CTX)) from baseline at month 3, and the incidence of cardiovascular adverse events for the total follow-up period. **Results:** A total of 7 RCTs on 8,370 patients were included. Romozumab showed better effects in improving BMD in both lumbar spine and femoral neck at month 6 (standardized mean difference, SMD 2.20 [95% CI: 1.89-2.52], SMD 0.63 [95% CI: 0.41-0.86]). In contrast to placebo, romozumab significantly increased PINP levels and reduced CTX levels at month 3 (SMD 0.93 [95% CI: 0.65-1.22], SMD -1.03 [95% CI: -1.23~ -0.82]). However, there was no significant difference in the composite incidence of cardiovascular adverse events and major adverse cardiovascular events (OR 1.16 [95% CI: 0.82-1.65], OR 1.08 [95% CI: 0.75-1.56]). **Conclusion:** This analysis showed that romozumab significantly improved BMD compared to placebo and was beneficial for change in bone turnover markers. There is no significant difference in the incidence of cardiovascular adverse events compared to placebo.

**KEYWORDS:** Bone mineral density (BMD), cardiovascular diseases (CVDs), CTX, osteoporosis, romozumab

골다공증 치료제는 골흡수억제제, 골형성촉진제로 구분되며 치료 가이드라인에서는 환자의 성별, 골절 위험인자의 노출, 동반 질환 등을 고려하여 약물을 선택하도록 권고하고 있다.<sup>1)</sup> 골흡수억제 및 골형성촉진의 이중효과를 가지는 새로운 약물인 romozumab의 등장으로 2020년 미국임상내분비학회 (American Association of Clinical Endocrinologists) 및 내분

비학회 (American College of Endocrinology)에서는 기존 약물 치료가 충분하지 않은 골절 초고위험군 환자에게 romozumab을 권장하였다.<sup>2)</sup> Romozumab은 2019년 5월 국내 승인되었고, 2022년 국내골대사학회(Korean Society for Bone and Mineral Research) 지침에서 초고위험군 환자 치료에 권고되었다.<sup>3)</sup>

\*Correspondence to: Jee-Eun Chung, Prof., College of Pharmacy and Institute of Pharmaceutical Science and Technology, Hanyang University, 55 Hanyangdaehak-ro, Sangrok-gu, Ansan-si, Gyeonggi-do, 15588, Republic of Korea  
Tel: +82-31-400-5816, Fax: +82-31-400-5989, E-mail: jechung@hanyang.ac.kr

Received 27 May, 2023; Revised 10 June, 2023; Accepted 13 June, 2023

Copyright © The Korean College of Clinical Pharmacy.



This is an Open Access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Romosozumab은 sclerostin을 표적으로 하는 인간화 단일 클론 항체이다. Sclerostin은 골세포의 *SOST* 유전자를 통해 발현되는 단백질로 골격 발달과 뼈 회복에 중요한 역할을 하는 Wnt 신호 경로를 차단함으로써 조골세포를 감소시키고 골전구세포의 성숙과 분화를 억제하여 골 형성을 감소시킨다. 또한 sclerostin은 파골세포 분화의 핵심 조절인자인 *RANKL*과 *OPG* 유전자 발현을 조절하여 골흡수억제 효과를 조절한다.<sup>4,6)</sup> Romosozumab은 sclerostin을 억제하여 골 기질 생산을 증가시키고, 골 흡수 관련 유전자를 조절하여 골다공증 환자에게 골밀도 증가와 골절예방효과를 나타낸다. 그러나, 혈관내피세포에서 발현하는 sclerostin의 억제는 혈관 석회화 현상 유발 가능성이 있고, 이로 인하여 romosozumab의 심혈관계 위험성이 우려되었다.<sup>7-9)</sup>

골절 위험군과 초고위험군에 해당하는 여성 총 4,093명을 1대 1 무작위 배정하여, romosozumab과 alendronate를 1년 동안 추적 관찰한 Active-contRolled FraCture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk of Fracture (ARCH) 임상시험에서 12개월째 골밀도(Bone Mineral Density: BMD)의 변화는 기존 일차 치료 약물인 alendronate보다 romosozumab에서 우수한 효과를 보여주었다.<sup>10)</sup> 대조군을 placebo로 설계한 FRacture study in postmenopausal woMen with ostEoporosis (FRAME) 임상시험에서는, 골밀도뿐만 아니라 골전환표지자(N-terminal propeptide of type 1 procollagen: P1NP, C-telopeptide of collagen type 1: CTX) 수치에서도 개선된 효과를 보였다.<sup>11)</sup> Placebo-contRolled study evaluating the efficacy anD safety of romosozumab in treating mEn with osteoporosis (BRIDGE) 임상시험은 환자군을 50세 이상의 남성 골다공증 환자를 대상으로 하였으며 placebo 대비 남성에서도 골밀도와 골전환표지자 변화 개선 효과가 있었다.<sup>12)</sup>

그러나 안전성 측면에서 ARCH와 BRIDGE임상시험은 romosozumab 투여 환자에서 심혈관질환 부작용 발생이 높게 나타났다. ARCH임상시험에서는 허혈성 심질환에 대해 alendronate에 비하여 2.6배 [95% CI, 1.03-6.77], BRIDGE임상시험에서는 과거 심혈관질환을 경험했거나 심혈관질환 위험 인자를 보유한 환자에서 주요 심혈관계 부작용 발생률이 높았다. [romosozumab, 4.9% vs placebo, 2.5%]<sup>13)</sup> 따라서, romosozumab의 치료적 이득에 대한 근거가 필요하며, 이번 체계적 문헌고찰 및 메타분석은 placebo 대비 romosozumab의 골밀도 및 골표지자 개선 효과와 심혈관질환 이상반응을 비교하고자 하였다.

## 연구 방법

### 검색 전략 및 문헌 선정

연구 질문은 PICO (Population, Intervention, Comparator,

Outcome)에 따라 구성하였으며 검색에는 다음 키워드를 사용하였다. ["osteoporosis\*" OR "osteoporoses\*" OR "senile osteoporosis\*"] AND ["romosozumab\*" OR "AMG785\*" OR "evenity\*" OR "anti-sclerostin antibodies\*" OR "sclerostin monoclonal antibody\*" OR "monoclonal anti-sclerostin antibody\*"] AND ["bone mineral density\*" OR "PINP\*" OR "CTX\*" OR "cerebrovascular\*" OR "cardiovascular\*" OR "adverse event\*" OR "death\*"]. Medline, EMBASE, CENTRAL, Web of Science을 사용하여 2022년 7월 17일까지 문헌을 수집하였다. 중복 문헌을 제거한 후, 두 명의 연구자(CSY, KJM)가 잠재적으로 적합한 연구를 식별하기 위해 독립적으로 제목과 초록을 검토하였다. 최종 포함 여부를 결정하기 위해 전문 검토를 수행하였으며, 의견이 일치하지 않는 경우는 제 3자(CJE)를 포함한 합의를 통해 분석대상 포함여부를 결정하였다. 연구는 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA)의 권고 사항을 따라 수행되었다.

연구대상 선정기준은 (1) 골다공증 환자; (2) 이전 골다공증 치료 경험이 없거나, 약물 휴약 기간이 충분하다고 명시한 경우; (3) 결과값을 오즈비(Odds Ratio, OR)와 95% 신뢰구간으로 제시한 경우; (4) 무작위대조연구(Randomized Controlled Trial: RCT)를 포함하였으며, (1) 동물대상 연구; (2) 전문가 의견, 사례 보고, 가이드라인 체계적 문헌고찰 및 메타분석; (3) 대조군이 placebo이외 활성약물인 경우를 제외하였고 모집단이 반복된 경우 중복을 피하기 위해 최초 문헌만 포함하였다. 최종적으로 참고문헌 검토 중 본 연구의 목적에 적합한 1개의 문헌을 추가로 포함하였다.

### 데이터 추출 및 통계 분석

문헌정보로서 저자명, 출판 연도, 연구수행 국가, 연구 디자인, 환자수, 연령, 성별, 투여 용량, 투여 기간을 수집하였다. 효과 평가는 골밀도, 골전환표지자 변화율(%)을 추출하고, 표준화 평균차이(Standardized Mean Difference: SMD)로 변환하여 분석하였다. 안전성은 복합심혈관질환(Composite Cardiovascular Disease: CVDs)과 주요 심혈관사건(Major Adverse Cardiovascular Events: MACEs)로 평가하였다. 복합심혈관질환은 뇌졸중, 심방세동, 심부전, 관상동맥질환을 포함하는 것으로 정의하였고, 주요 심혈관사건은 뇌졸중, 심부전, 심근경색, 심혈관질환으로 인한 사망으로 정의하였다. Random effect model을 사용하고, 이질성은 Higgin's  $I^2$ 과 Q 통계로 평가하였다. 무작위대조 연구에 대한 방법론적 질 평가를 위해 Risk of bias 2 (ROB 2)를 사용하였고 총 포함 문헌의 수가 9개 미만이었으므로 publication bias 평가는 수행하지 않았다. 통계프로그램은 R 소프트웨어 (4.1.0 버전, RFoundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, <https://www.r-project.org>)의 meta package (6.2-1 version) 사용하였다.

## 연구 결과

### 문헌 선택 및 환자 특성

Medline, EMBASE, CENTRAL, Web of Science 4개의 자료원에서 총 1,983개 문헌이 최초 추출되었고, 770개의 문헌을 중복제거하였다. 동물대상 연구, 가이드라인 등 연구대상자나 연구설계가 적합하지 않은 문헌과 제목 및 초록 검토를 통해 본 연구와 관련성이 낮은 문헌 1,173개를 추가 제거하였다. 총 40개의 문헌에 대해 전문 검토 후, 모집단 반복 연구로 연구대상 환자가 중복되었거나(n=25), 분석에 필요한 적절한 결과가 없거나(n=3), 대조군이 적합하지 않은 연구(n=5)를 포함하여 33개의 문헌을 제거하였고 최종 7개의 문헌이 선정되었다(Fig. 1). 7개 문헌 중 효과분석에는 5개, 안전성 분석에는 6개 문헌이 포함되었으며, 연구에 포함된 모든 문헌은 2013년부터 2021년까지 수행된 무작위대조연구로, Baek, 2021의 연구는 한국인<sup>14)</sup>, Nct, 2013은 백인<sup>15)</sup>, Ishibashi, 2017<sup>16)</sup>는 일본인으로 구성되었다. 그 외 다른 문헌은 다양한 인종을 포함하고 있었다.<sup>11-12),17-18)</sup> Schemitsch, 2020연구의 경우 골밀도 측정 방법에 차이가 있었으므로 안전성분석에만 포함되었다.<sup>18)</sup> 효과 분석에는 총 718명의 여성 환자가 포함되었으며, 각 연구에서 환자의 평균 연령은 66.3~72.4세였다. 안전성 분석에는 총

8,370의 환자(남성, 1.2%; 여성, 98.8%)가 연구에 포함되었으며, 평균 연령은 66.7~76.7세였다. 본 연구에 포함된 각 문헌의 정보는 Table 1과 같다.

### 효과 및 안전성 비교

골형성 표지자인 P1NP는 투여 3개월째 placebo대비 romosozumab 투여군에서 SMD 0.93 [95% CI: 0.65; 1.22,  $p < 0.0001$ ,  $I^2=47%$ ]으로 증가하였다. 골흡수 표지자인 CTX는 romosozumab 투여군에서 placebo 대비 SMD -1.03 [95% CI: -1.23; -0.82,  $p < 0.0001$ ,  $I^2=0%$ ]로 감소하였다. 총 5개의 문헌을 포함하여 메타분석한 결과, 골밀도 변화율(%)에서, lumbar spine 의 골밀도는 placebo 대비 SMD 2.20 [95% CI: 1.89; 2.52,  $p < 0.0001$ ,  $I^2=57%$ ], femoral neck의 골밀도는 placebo 대비 SMD 0.63 [95% CI: 0.41; 0.86,  $p < 0.0001$ ,  $I^2=46%$ ]으로 6개월 시점에서 모두 통계적으로 유의한 골밀도 개선 효과를 보였다(Fig. 2). 안전성 분석 결과, 복합심혈관질환은 placebo 대비 오즈비 1.16 [95% CI: 0.82; 1.65,  $p=0.41$ ,  $I^2=0%$ ], 주요 심혈관사건은 placebo 대비 오즈비 1.08 [95% CI: 0.75; 1.56,  $p=0.68$ ,  $I^2=0%$ ]로 placebo 투여군과 romosozumab 투여군에서 유의한 차이가 없었다(Fig. 3).

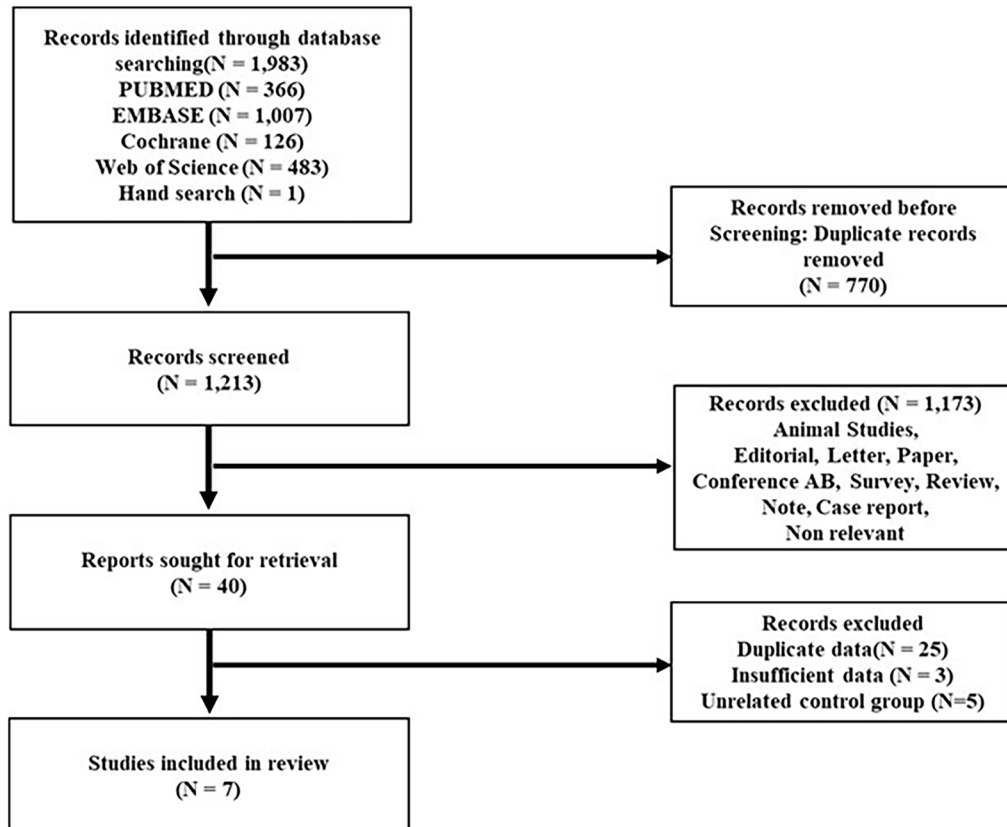


Fig. 1. Overview of the study selection process

Table 1. Patient characteristics of studies included in the analysis

Study	Race	Gender	Treatment	Efficacy					Safety			
				N	Age	BMD Follow-up (month)	P1NP, CTX	Dose (mg)	N	Age	Follow-up (month)	Dose (mg)
Cosman, 2016 <sup>11)</sup>	Multi Racial	F	Romsozumab	-	-	-	-	-	3,589	70.9	12	210
			Placebo	-	-	-	-	-	3,591	70.8	-	-
Lewiecki, 2018 <sup>12)</sup>	Multi Racial	M	Romsozumab	163	72.4	6, 12	-	210	163	72.4	15	210
			Placebo	82	71.5	-	-	-	82	71.5	-	-
Baek, 2021 <sup>14)</sup>	Korean	F	Romsozumab	34	66.7	6	1, 3, 6	210	34	66.7	9	210
			Placebo	33	68.4	-	-	-	33	68.4	-	-
NCT, 2013 <sup>15)</sup>	White	F	Romsozumab	123	67.7	6	1,3,6	210	241	67.6	9	210
			Placebo	53	68.4	-	-	-	53	68.4	-	-
Ishibashi, 2017 <sup>16)</sup>	Japanese	F	Romsozumab	63	68.3	6, 12	1, 3, 6	210	189	67.7	15	70, 140, 210
			Placebo	63	67.8	-	-	-	63	67.8	-	-
McClung, 2014 <sup>17)</sup>	Multi Racial	F	Romsozumab	52	66.3	6, 12	1, 3, 6	210	-	-	-	-
			Placebo	52	67.0	-	-	-	-	-	-	-
Schemitsch, 2020 <sup>18)</sup>	Multi Racial	F, M	Romsozumab	-	-	-	-	-	243	76.3	12	70, 140, 210
			Placebo	-	-	-	-	-	89	76.0	-	-

BMD, bone mineral density; P1NP, N-terminal propeptide of type 1 procollagen; CTX, C-telopeptide of collagen type 1

## 질 평가

포함된 7개의 문헌은 무작위배정 이중맹검 연구로, 질평가 결과는 Supplementary Figure 1에 요약하였다.

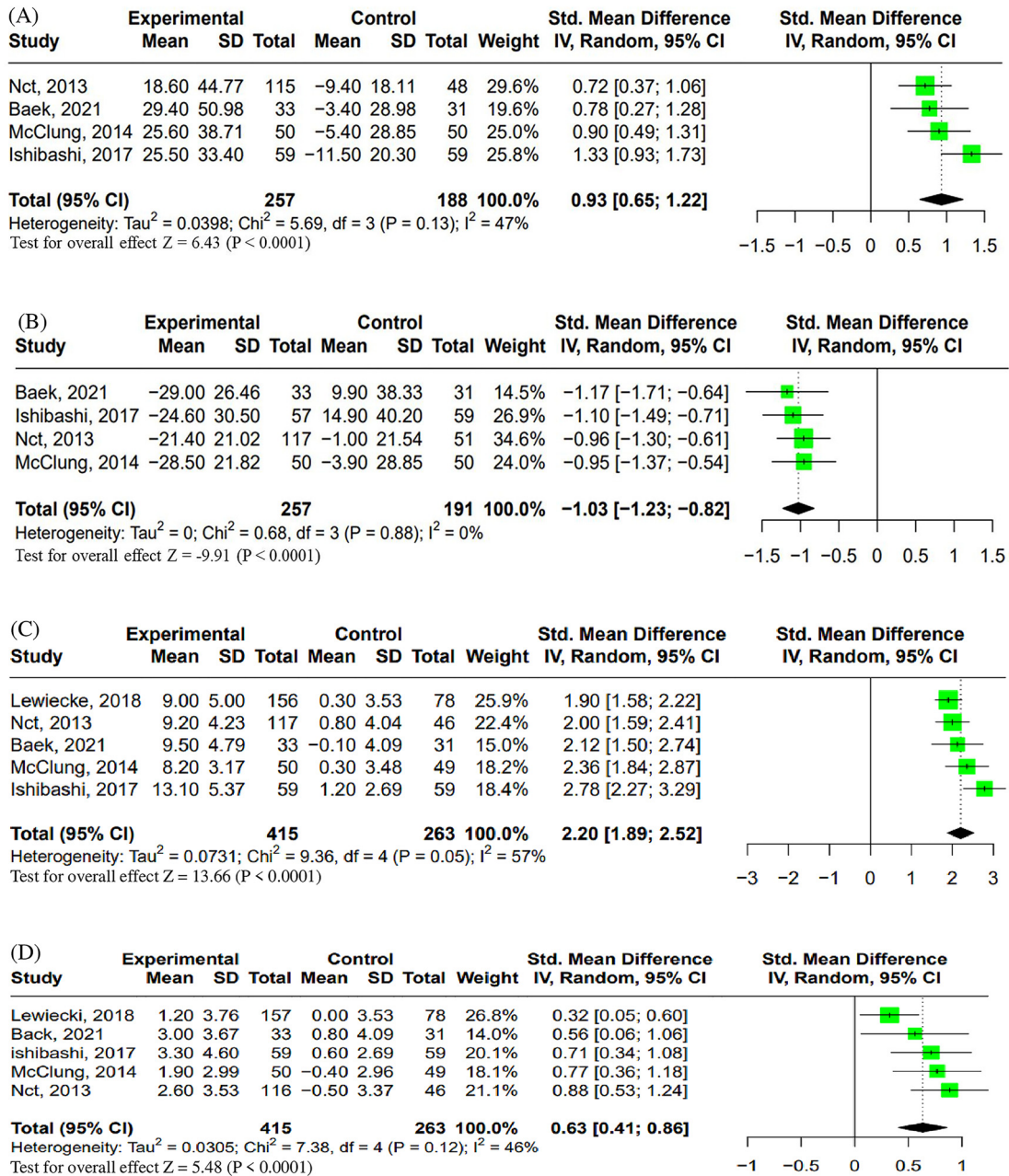
## 고찰

본 연구결과, romosozumab은 placebo와 비교시, 투여 3개월 시점에서 P1NP 상승, CTX 감소로 골형성촉진과 골흡수억제 효과가 있었으며 6개월 시점에서 골밀도를 개선하는 것으로 나타났다. 복합심혈관질환 및 주요 심혈관사건을 지표로 한 안전성 평가는 양군에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 이번 연구는 골밀도 뿐 아니라 골전환표지자를 평가지표로 유효성을 확인하고 투여 용량과 관계없이 다양한 복합심혈관질환과 주요 심혈관사건 지표를 통해 심혈관계 안전성을 평가하고자 하였다. 골다공증 환자를 대상으로 romosozumab의 효과 및 안전성 평가한 이전 메타분석 연구 중 Poutoglidou, 2022 연구는 골밀도의 개선을 입증하였으나 주사부위 이상반응으로 임상시험이 중단된 blosozumab이 대상약물에 포함되었고<sup>19)</sup> Singh, 2022 연구는 전체 이상반응 발생 또는 심각한 이상반응 발생을 지표로 안전성을 확인하여 심혈관질환에 대한 안전성을 확인할 수 없었다.<sup>20)</sup> Romosozumab과 주요 심혈관사건

발생 연관성을 보고한 기존 연구는 대조군이 placebo와 활성 대조약물을 구분하지 않음으로써 이질성이 높았으며<sup>21)</sup>, Langdahl, 2017 연구는 오픈라벨 임상연구로 새로운 약에 대한 이상반응 평가에 엄격했을 것으로 추정된다.<sup>22)</sup>

효과분석 중 lumbar spine 골밀도 결과가 중등도의 이질성을 나타냈으며( $I^2=57%$ ) 민감도 분석결과, Ishibashi, 2017 문헌 제외시, 이질성이 낮아짐을 확인하였다( $I^2=0%$ ). 이 연구는 일본내 24개 기관에서 폐경후 골다공증 여성을 대상으로 진행된 2상 임상시험으로, 3개월 째 P1NP 결과 분석시에도 다국가 국제 연구에 비하여 뚜렷하게 우수한 개선효과를 나타내었다. 기존의 골다공증 치료의 일차선택약인 bisphosphonate의 경우 골흡수억제제로서 골전환표지자의 경우, P1NP는 변화가 없거나 감소와 함께 CTX의 감소를 나타내고 있는 것에 비하여 CTX 감소와 더불어 P1NP의 증가는 romosozumab의 특징적 효과이다.<sup>10)</sup> Romosozumab 투여 후 P1NP는 투여시작 1주일 후부터 증가하기 시작하여 1개월째 최대치가 되고, CTX의 투여 시작 1주일 후부터 감소하기 시작하여 12개월이상 감소 효과가 유지되는 것으로 보고되었다.<sup>11)</sup> 따라서, 투여 3개월째의 골전환표지자 변화량은 P1NP에서 두드러질 수 있으며, 골형성촉진 효과가 6개월째 골밀도 변화에 영향을 미친 것으로 추정된다. Romosozumab의 골절에 대한 영향은 효과평가





**Fig. 2.** Forest plots of efficacy end points (romosozumab vs placebo). (A) Standard mean difference for P1NP from baseline to month 3, (B) Standard mean difference for CTX from baseline to month 3, (C) Standard mean difference for bone mineral density of lumbar spine from baseline to month 6, (D) Standard mean difference for bone mineral density of femoral neck from baseline to month 6

지표로 추출하지 않았으나, 본 연구 포함문헌 중 Cosman, 2016 연구에서 척추 골절 발생이 placebo 대비 romosozumab 군에서 통계적으로 유의하게 낮은 것으로 확인되었다(상대위험도, 0.27; 95% CI, 0.16-0.47).<sup>11)</sup>

Romosozumab의 심혈관계 위험성은 ARCH 연구에서 최초 보고 되었고, 해당 임상시험은 초고령 환자군을 다수 포함하고 있었다.<sup>10)</sup> 일부 관찰연구에서 alendronate와 같은 bisphosphonate

가 심혈관사건 예방효과가 있음을 보고한 바 있으며,<sup>23-24)</sup> 이는 대조군이 alendronate로 설정된 경우 romosozumab 이상반응 비교에 편향이 발생할 수 있음을 의미한다. 따라서, 본 연구에서는 placebo 대조 연구만을 포함하여 이질성 및 대조군으로 인한 편향을 최소화하고 분석하고자 하였으며, 심혈관사건 뿐만 아니라 관상동맥질환을 포함한 복합심혈관질환 발생에 서도 양군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

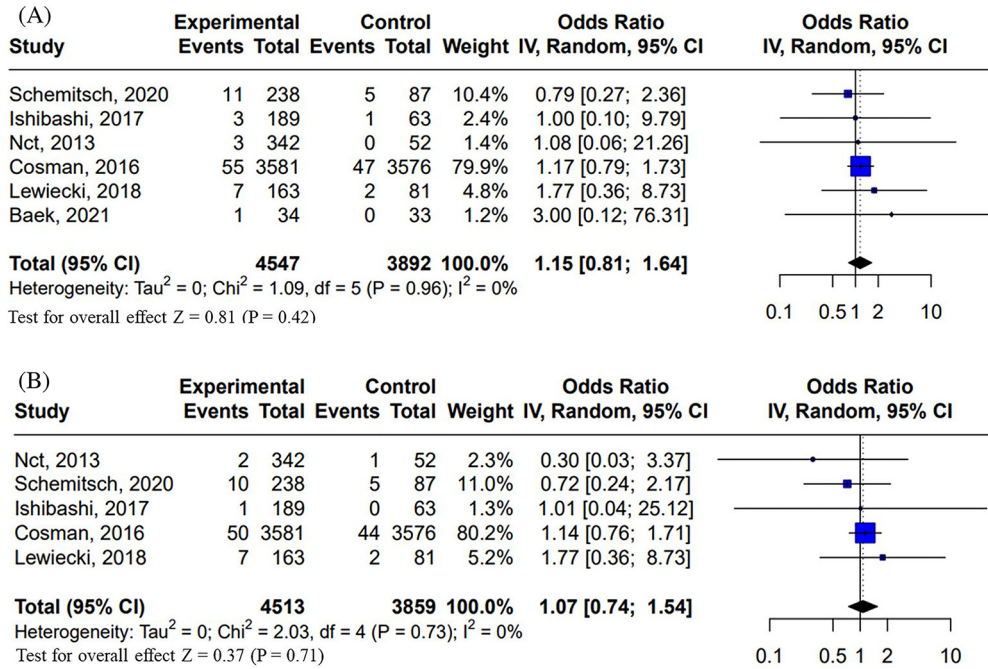


Fig. 3. Forest plots of cardiovascular safety end points (romosozumab vs placebo). (A) Odds ratio for composite cardiovascular diseases, (B) Odds ratio for major adverse cardiovascular events

본 연구는 romosozumab이 2019년 FDA 승인약물로 대규모 관찰 연구를 포함하기 어려웠고, 심혈관계 위험인자에 따른 층화분석은 진행되지 않은 제한점이 있었다. 향후 대규모 관찰 연구를 활용하여 다양한 위험요인을 포함하는 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

### 결론

본 연구결과, romosozumab은 골전환표지자의 변화와 골밀도의 유의한 증가를 통하여 골다공증 치료효과를 확인하였고, 심혈관계 이상반응의 경우 유의한 차이가 없었다. 이에, romosozumab은 심혈관질환 위험인자를 가지고 있지 않으며, 지속적인 치료에도 반응하지 않는 골다공증 초고위험군 환자에서 비교적 안전하게 사용 가능할 것으로 사료된다.

### 감사의 말씀

본 연구는 과학기술정보통신부/한국연구재단 이공분야기초연구사업의 지원으로 수행되었으며(과제번호: 2022R1F1A1075439) 이에 감사드립니다.

### 이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

### References

1. Tu KN, Lie JD, Wan CKV, *et al.* Osteoporosis: A review of treatment options. *Pharmacy and Therapeutics* 2018;43(2):92-104.
2. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, *et al.* American association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. *Endocr Pract* 2020;26(Suppl 1):1-46.
3. Jeon Y, Kim I-J. Pharmacological treatment of osteoporosis: 2022 update. *J Korean Med Assoc* 2022;65(4):241-8.
4. Wijenayaka AR, Kogawa M, Lim HP, *et al.* Sclerostin stimulates osteocyte support of osteoclast activity by a rankl-dependent pathway. *PLoS One* 2011;6(10):e25900.
4. Lewiecki EM. Role of sclerostin in bone and cartilage and its potential as a therapeutic target in bone diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2014;6(2):48-57.
6. Kobza AO, Papaioannou A, Lau AN, *et al.* Romosozumab in the treatment of osteoporosis. *Immunotherapy* 2020;12(13):965-81.
7. Sanabria-de la Torre R, González-Salvatierra S, García-Fontana C, *et al.* Exploring the role of sclerostin as a biomarker of cardiovascular disease and mortality: A scoping review. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(23):15981.
8. Frysz M, Gergei I, Scharnagl H, *et al.* Circulating sclerostin levels are positively related to coronary artery disease severity and related risk factors. *J Bone Miner Res* 2022;37(2):273-84.
9. Golledge J, Thanigaimani S. Role of sclerostin in cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2022;42(7):e187-202.
10. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, *et al.* Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;377(15):1417-27.
11. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, *et al.* Romosozumab

- treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;375(16):1532-43.
12. Lewiecki EM, Blicharski T, Goemaere S, *et al.* A phase III randomized placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety of romosozumab in men with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(9):3183-93.
  13. Lim SY. Romosozumab for the treatment of osteoporosis in women: Efficacy, safety, and cardiovascular risk. *Womens Health (Lond)* 2022;18:1-14.
  14. Baek KH, Chung YS, Koh JM, *et al.* Romosozumab in postmenopausal korean women with osteoporosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2021;36(1):60-9.
  15. Amgen Inc. A Randomized Phase 3 Study to Evaluate Two Formulations of Romosozumab in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *Clinicaltrials.gov*; 2013 [Update Posted 2018 Nov 8]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02016716>. Accessed June 5, 2023.
  16. Ishibashi H, Crittenden DB, Miyauchi A, *et al.* Romosozumab increases bone mineral density in postmenopausal japanese women with osteoporosis: A phase 2 study. *Bone* 2017;103:209-15.
  17. McClung MR, Grauer A, Boonen S, *et al.* Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014;370(5):412-20.
  18. Schemitsch EH, Miclau T, Karachalios T, *et al.* A randomized, placebo-controlled study of romosozumab for the treatment of hip fractures. *J Bone Joint Surg Am* 2020;102(8):693-702.
  19. Poutoglidou F, Samoladas E, Raikos N, *et al.* Efficacy and safety of anti-sclerostin antibodies in the treatment of osteoporosis: A meta-analysis and systematic review. *J Clin Densitom* 2022;25(3):401-15.
  20. Singh S, Dutta S, Khasbage S, *et al.* A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of romosozumab in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2022;33(1):1-12.
  21. Lv F, Cai X, Yang W, *et al.* Denosumab or romosozumab therapy and risk of cardiovascular events in patients with primary osteoporosis: Systematic review and meta-analysis. *Bone* 2020;130:115121.
  22. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, *et al.* Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10102):1585-94.
  23. Rodríguez AJ, Ernst MT, Nybo M, *et al.* Oral bisphosphonate use reduces cardiovascular events in a cohort of danish patients referred for bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(10):3215-25.
  24. Sing CW, Wong AY, Kiel DP, *et al.* Association of alendronate and risk of cardiovascular events in patients with hip fracture. *J Bone Miner Res* 2018;33(8):1422-34.