

<研究題目> (PRISMA2020 #1)

サラシア由来サラシノールによる食後血糖値上昇抑制作用に関するシステマティック・レビュー (更新版)

<研究の背景> (PRISMA2020 #3)

サラシア属植物は、インド、タイ、インドネシアなど熱帯地域に広く分布するつる性の植物で、その根や幹の抽出物が食後の血糖値を調節するとして伝統的に利用されてきた歴史がある。現在日本では、主として *Salacia reticulata*、*Salacia oblonga*、*Salacia chinensis* を基原とするサラシア属植物の粉碎乾燥物やその熱水抽出物を配合した加工食品などが広く流通している。サラシア由来サラシノールはサラシア属植物に特徴的に含まれる疑似糖質で、その血糖値上昇抑制の作用機序は、ヒトの腸管に存在するショ糖や麦芽糖などの二糖類を加水分解する酵素 (α -グルコシダーゼ) の阻害によるものである。

サラシア由来サラシノールの食後血糖値の上昇抑制作用に関する機能性表示食品におけるシステマティック・レビュー (SR) は、サラシア属植物普及協会の会員企業のメンバーで構成されるワーキンググループにより 2015 年に作成され、その後 2018 年に更新された (UMIN000033045、2018 年に作成された SR を使用している届出番号: D272、D677、E204、E256、E428、E457、E478、E832、E843、E861、F58、F118、F236、F276、F332、F434、F683、F731、F815、F1024、F1045、G120、G166、G247、G616、G833、G870、G1314、G1348、G1371、G1392、H166、H244、H319、H717、H754、H821、H871、H906、H938、H1168、H1213、H1305、H1370、H1371、H1382、I61、I167、I244、I281、I436、I437、I438、I549、I588、I636、I661、I671)。また、同協会とは別に、大正製薬株式会社が 2018 年に作成した SR (届出番号 C408)、株式会社盛光が 2018 年に作成した SR (同 E417)、アサヒ物産株式会社が 2022 年に作成した SR (同 H357)、および株式会社見えるんが 2023 年に作成した SR (同 I446) があり、いずれもサラシア由来サラシノールの食後血糖値の上昇を緩やかにする機能が評価されている。

我々がサラシア由来サラシノールの食後血糖の上昇抑制効果に関する SR を作成してから 5 年が経過し、その間に新たな研究が報告されている可能性があるため、今回レビューを行うこととした。

<研究目的> (PRISMA2020 #4)

本 SR は、サラシア由来サラシノールによる食後血糖値の上昇抑制作用に関する機能性を、消費者庁の「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」に準じ、文献情報に基づいて検証することを目的とする。

<研究方法>

適格・除外基準 (PRISMA2020 #5)

Participants (P): 参加者は、空腹時血糖値が正常域または境界域 (126 mg/dL 未満) の疾病に罹患していない成人 (18 歳未満の者、妊産婦、授乳婦は除く) を対象とする。

Intervention (I)：介入は、サラシア由来サラシノールを含む食品（錠剤、顆粒、飲料、加工食品）を摂取することとする。サラシア由来サラシノールの下限値は 0.02 mg/回以上とする。

Comparison (C)：比較対照は、サラシア由来サラシノールを含まないプラセボ食品を摂取することとする。

Outcome (O)：主要アウトカムは、炭水化物または炭水化物を含んだ食事を摂取した後の血糖値への影響を測定することとする。具体的には、食後血糖値と血糖値上昇曲線下面積（AUC）とし、両方のアウトカムを用いて総合的に評価する。

Study design (S)：ランダム化、準ランダム化、非ランダム化比較試験（並行群間比較試験もしくはクロスオーバー比較試験）を採用する。プラセボ摂取群のない介入試験など、選択基準を満たさない研究は対象外とする。

情報源 (PRISMA2020 #6)

研究論文のデータベースとして、PubMed、医中誌 Web、Web of Science、The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、Cochrane Protocols, Editorials、Special Collections、Cochrane Clinical Answers (CCAs))、Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) を用いる。臨床試験登録およびシステマティック・レビューの登録データベースとして、International Prospective Register of Systematic Review (PROSPERO)、ClinicalTrials.gov、University Hospital Medical Information Network-Clinical Trials Registry (UMIN-CTR)、International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) を用いる。各データベースともに、開設あるいは掲載されている最初の時点から検索日までに公表された研究を対象とする。ただし、詳細な照合作業が不可能となる会議録（学会抄録など）や未発表資料は除外し、原著論文あるいは研究内容を十分に反映した研究報告を採用する。グレー文献（博士論文、政府刊行物など）については、収集するべく手配は行うが、著者への問い合わせに返答が無い等入手が困難な場合はさらなる収集は行わない。

検索は、臨床研究の検索に熟練し、SR における検索作業の豊富な経験を有する外部協力者 MM（図書館司書）が検索戦略の構築および検索を実施し、別の外部協力者 SS（図書館司書）がピアレビューを担当する。ピアレビューは、PRESS（Peer Review of Electronic Search Strategy）チェックリスト¹⁾を用いて実施する。

ハンドサーチは研究レビューワーA および B が、「生薬学雑誌 (Vol.1 (1), 1947～Vol.77 (1), 2023 (1994～2005 年は休刊)」、「Natural Medicines (Vol.48 (1), 1994～Vol.59 (5), 2005)」、「栄養と食糧 (Vol.2 (1), 1949～Vol.35 (6), 1982)」のほか、機能性表示食品データベースに収載されたサラシア由来サラシノールに関する SR を対象に実施する。また、検索の結果採用した論文からの引用文献の孫引きも必要に応じて実施する。

選択のプロセス (PRISMA2020 #8)

論文選択において、第1次スクリーニング（抄録確認レベル）と第2次スクリーニング（本文レベル）は、2名のレビューワー（レビューワーAおよびB）が独立して実施する。その後、2人で照合して、一致していない論文については両者が協議の上で決定する。それでも不一致である場合には、レビューワ

ーCに判断を委ねる。Rayyanなどのレビューツールは使用しない。

該当する論文は、適格基準に基づきスクリーニングして選択する。言語は無制限とし、レビューワーA～Dで対応できない言語での研究報告の場合には、研究グループ内の他の研究者の同僚で当該言語に精通した者に、和訳または英訳を依頼、またはGoogle翻訳等を活用する。

異質性の回避のため、PICOSがほぼ同一であることと、バイアスリスクが「中」または「低」の論文を採用する。ただし、介入期間や成分の濃度が大きく異なる場合などは、それぞれ2分割して感度分析も併せて実施する。

データの収集プロセス (PRISMA2020 #9)

採用した文献をまとめ、データを抽出し、アウトカムごとにまとめる。この作業は、レビューワーCおよびDが独立して実施し、不一致がある場合には協議して決定する。さらに疑義がある場合には、レビューワーAに判断を委ねる。Rayyanなどのレビューツールは使用しない。著者への問合せとして、論文中のデータがグラフのみで、平均値と標準偏差（誤差）が不明な場合や、隠蔽、ドロップアウト、コンプライアンスの記述がない論文の場合には研究責任者が当該論文の責任著者に対し電子メールで確認する。ただし、著者からの回答がない、または退職等に伴い連絡先が不明な場合は、その旨を別紙に記述する。

データ項目 (PRISMA2020 #10a,b)

消費者庁の「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」に基づき、採用された研究からデータを抽出し、要約する。具体的には、「著者名」「掲載雑誌」「タイトル」「研究デザイン」「PICO 又は PECO」「セッティング」「対象者特性」「介入（機能性関与成分の種類、摂取量、介入（摂取）期間等）」「対照（プラセボ、何もしない等）」「解析方法（intention-to-treat (ITT)、full analysis set (FAS)、per protocol set (PPS) 等）」「主要アウトカム」「副次アウトカム」「害」「査読の有無」「資金源」をまとめる。主要アウトカムに設定した食後血糖値は、食事（糖質）摂取後30分、45分、60分、90分、および120分のいずれか、またはすべての時点で測定した血糖値（mg/dL）とし、最高血中グルコース濃度はいずれかの時点における血中グルコース濃度の最高濃度（mg/dL）とする。食後血糖の血糖値上昇曲線下面積（AUC）は血糖値と血糖値を測定した時点から台形法により算出した値（mg·h/dL）とする。

その他、研究参加者の年齢、身長、体重、BMI、空腹時血糖値（mg/dL）、インスリン抵抗指数（HOMA-R）、HbA1c（%）についてもまとめる。欠測値がある場合、研究責任者が当該論文の責任著者に対し電子メールで確認する。確認ができない場合は以降の解析から除外する。

研究論文のバイアスリスク評価 (PRISMA2020 #11)

組み入れた研究のバイアスリスク評価は2名のレビューワー（AおよびB）が独立して実施し、意見の不一致があった場合は協議するが、それでも難しい場合はレビューワーCが判断する。

a) バイアスリスク

バイアスリスクの評価は、消費者庁のガイドラインに従う。具体的には、①選択バイアス（①-1 ランダム化が行われているか、①-2 割り付けの隠蔽が行われているか）、②盲検性バイアス（参加者の属性が記述されているか）、③盲検性バイアス（アウトカム評価者について記述されているか）、④症例減少バイ

アス（④-1 ITT 解析、FAS 解析、PPS 解析が行われているか、④-2 不完全なアウトカムが含まれていないか）、⑤選択的なアウトカムの報告がなされていないか、⑥その他のバイアス（ファンドとスポンサーが自社の論文の場合は、バイアスありとする）の 8 項目によって厳格に評価を行う。各項目バイアスは、バイアスが「ある」、「不明」、「記述なし」の場合には「-1」、「ない」の場合には「0」と評価し、該当しない項目には、セルに斜線を施す。バイアスリスクのまとめは各項目の合計とし、0～-3 の場合、「バイアスリスク：低（0）」、-4～-6 の場合「バイアスリスク：中（-1）」、-7 以下の場合、「バイアスリスク：高（-2）」とする。

なお、高バイアスとなった研究は、エビデンスの総体に深刻な影響を及ぼす可能性があるため当該論文を分析から除外する。レビューワーが執筆者・参加者に含まれている論文・研究に関しては、該当のレビューワー以外が評価を行うこととする。

<バイアスリスクの評価基準>

①-1 ランダム化：乱数表などランダム化に客観性が有る場合はリスク「低」と評価、①-2 割り付けの隠蔽：第三者登録によるコード等、参加者と実施者が割り付けを判別できない場合をリスク「低」と評価、②盲検性バイアス（参加者）：盲検化が確保されていた場合、盲検化がアウトカム評価に影響しない場合はリスク「低」と評価、③盲検性バイアス（アウトカム評価者）：盲検化が確保されていた場合、盲検化がアウトカム評価に影響しない場合はリスク「低」と評価、④-1 例数減少バイアス：アウトカムデータの欠損数及び理由が介入群・対照群で同様と考えられる場合はリスク「低」と評価。また症例減少が無い場合もリスク「低」と評価、④-2 不完全アウトカム：不完全なアウトカムが含まれていない場合をリスク「低」と評価、⑤選択的アウトカム報告：事前登録をされた計画に基づき報告されたアウトカムはリスク「低」と評価、⑥その他のバイアス：他のバイアス要因が無いと思われる場合はリスク「低」と評価。各リスクの記載が無い場合は「不明」とし、リスク「高」と評価する。

バイアスリスク評価は、レビューワー A と B が独立して実施し、不一致がある場合には協議して決める。さらに疑義がある場合には、C に判断を委ねる。また、一致率と κ 係数を算出する。 κ 係数の値による一致度の判断基準は、以下のように設定する。

0.00 ～ 0.40	低い一致 (poor agreement)
0.41 ～ 0.60	中等度の一致 (moderate)
0.61 ～ 0.80	高い一致 (good to fair)
0.81 以上	かなり高い一致 (excellent)

b) 非直接性

採用論文が本 SR の PICO と合致しているかどうか（非直接性）は、採用論文の内容と本 SR の PICO（「対象」「介入」「対照」「アウトカム」の各項目）がすべて一致している場合には「低（0）」、軽微な逸脱がある場合には「中（-1）」、重大な逸脱がある場合には「高（-2）」とする。この具体的な評価は、PICO 中で 2 つの項目での違いの場合は「中（-1）」、3 つ以上の項目の場合は「高い（-2）」とする。

c) 不精確

不精確とは、本来的には、サンプルサイズが小さい、イベント数が小さい等により、結論の精度を表す

95%信頼区間の幅が大きくなっている事を指す。評価方法は例数と主要アウトカムを元に、メタアナリシス (MA) の有無にかかわらず、次のように定義する。その際 95%信頼区間が著しく低い研究も不精確と評価する。

<介入研究例数>

100 例以上	精確 (0)
40 例～99 例	やや不精確 (-1)
39 例未満	不精確 (-2)

d) 非一貫性

非一貫性は、各研究間の結果のバラつきを示すもので、MA ができる場合は、MA において効果推定値に基づき、異質性の検定や I^2 値で求める。異質性の検定では、 p 値が小さいこと。 I^2 値の非一貫性の判断では、「0～40% (重要ではない異質性) : 低 (0)」、「41～70% (中等度の異質性) : 中 (-1)」、「71～100% (高度の異質性) : 高 (-2)」とする。

MA を伴わない場合は、各論文において有意な効果 ($p < 0.05$) があった (Positive (P))、もしくは、有意な効果がなかった (Negative (N)) の 2 値として各アウトカムを取扱い、次のような明確な基準を設定して評価する。各論文の中での一致度を百分率で算出する。機能性としての P に着目し、その一致度の検出から逆に不一致度を 3 段階で解釈するように定義する。一致率は、50～100% の範囲となり、例えば、10 編中 7 編が P で、N が 3 編ならば 70% となる。一致率が、50.0～59.9% を「非一貫性 : 高 (-2)」、60.0～74.9% を「中 (-1)」、75.0～100% を「低 (0)」と設定する。もし、報告数が 1 編のみの場合には、「高 (-2)」とする。

e) パブリケーション・バイアス (PRISAM2020 #14)

パブリケーション・バイアスを避けるため、複数のデータベースを検索し、試験デザインやデータについて欠損や不明な点が確認された場合、著者確認を行うこととする。パブリケーション・バイアスは MA ができる場合は Egger's test で評価し、有意でない ($p > 0.1$) ときは「低 (0)」、有意である ($p < 0.1$) ときは「中 (-1)」とする。MA ができない場合、または報告数が 1 報のみの場合は「高 (-2)」とする。

効果 (要約) 尺度 (PRISMA2020 #12)

主要アウトカムの食後血糖値 (mg/dL)、血糖値上昇曲線下面積 (AUC) (mg·h/dL) は連続変数であるので、群間の平均値差をまとめる。

研究の統合 (PRISMA2020 #13a-f)

採用した研究の統合は、PICOS が合致しており、バイアスリスクが中または低である研究を対象とし、欠測している要約統計量は統合には用いない。個々の研究と統合の結果は表にまとめ、フォレスト・プロットで図示する。2 群間の平均値差 (効果量) を統合し、標準化平均値差 (SMD) を示す。

また、パブリケーション・バイアスを視覚的に表示するためにファンネル・プロットを用いる。各研究の統合は変量効果モデルを用い、レビューワー C が解析プログラム EZR 1.61 を使用して実施する。

統合する各研究間の異質性を排除するため、サブグループ解析やメタ回帰分析を行う。統合結果の頑健

性を評価するため、1)RCT だけの MA、2)極端にサンプルサイズが大きい研究を除いての MA、3)バイアスリスクの中低で分割しての MA を実施する。

エビデンスの確実性の評価 (PRISMA2020 #15)

食品におけるエビデンス総体のまとめ方のスタンダードは存在しない。そこで、本 SR におけるエビデンスの確実性に関して、バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、パブリケーション・バイアスについて、それぞれ「低」=0、「中」=-1、「高」=-2 とし、項目の総和を算出する。総和が 0 または -1 の場合を「高」、-2~-4 の場合を「中」、-5~-7 の場合を「低」、-8 以下の場合を「とても低い」と設定して評価*する。

*高：効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある。

中：効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある。

低：効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である。

とても低い：効果の推定値が推奨を支持する適切さはほとんど確信できない。

<研究組織>

責任研究者：長友暁史（AN、森下仁丹株式会社）

共同研究者：池田賢治（KI、富士フイルム株式会社）

岸野恵理子（EK、地方独立行政法人東京都産業技術研究センター）

湯川瑠夏（RY、森下仁丹株式会社）

AN、KI、EK、および RY はいずれも修士または博士の学位を持ち、SR の作成経験または SR 専門家によるトレーニングを受けた経験がある。

研究協力者：上岡洋晴（HK、東京農業大学 教授）

眞喜志まり（MM、東邦大学 司書）

佐山暁子（SS、司書）

<著者役割>

KI：レビューワーA、スクリーニング、データ抽出、論文の質評価

RY：レビューワーB、スクリーニング、論文の質評価、構造化抄録

AN：レビューワーC、論文の質評価、MA、本文執筆

EK：レビューワーD、総括

HK：全体監修

MM：検索戦略策定、検索

SS：検索戦略のピアレビュー

<実施責任組織>

サラシア属植物普及協会 <http://www.salacia-association.jp/index.html>

<利益相反>

本 SR は、サラシア属植物普及協会に属するメンバーが主体となり実施する。資金源は、サラシア属植物普及協会から支出される。本 SR の作成に関与するレビューワーのうち AN（森下仁丹株式会社）、RY（森下仁丹株式会社）、および KI（富士フイルム株式会社）はサラシア属植物普及協会の会員企業の従業員である。EK はサラシア属植物普及協会の会員企業の元従業員である。外部協力者である HK および MM には監修および研究協力に対して謝金を支出する。

<参考文献>

1. McGowan J, et al. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 guideline statement. *J Clin Epidemiol*, 2016; 75: 40–46.

Research protocol

Protocol finalization: November 29, 2023

<Title> (PRISMA 2020 #1)

A systematic review on the suppression of postprandial blood glucose elevation by Salacia-derived salacinol (updated version)

<Rationale> (PRISMA 2020 #3)

Salacia plant is a climbing woody plant widely distributed in tropical regions such as India, Thailand, and Indonesia, and so on. The extract from its root or stem have been traditionally used to regulate postprandial blood sugar levels in Ayurvedic medicine. Currently, in Japan, processed foods containing dry chopped Salacia plants, mainly *Salacia reticulata*, *S. oblonga*, and *S. chinensis*, or their hot water extracts, are widely consumed. Salacia-derived salacinol is a pseudo-sugar that is characteristically contained in plants of the genus Salacia, and its mechanism of action for suppressing effect on postprandial blood glucose is through inhibition of the digestive enzyme (α -glucosidase) that hydrolyzes disaccharides such as sucrose and maltose in the human intestinal tract. A systematic review (SR) on the effect of Salacia-derived salacinol on the suppression of postprandial blood glucose elevation in foods with functional claims (FFC) was prepared in 2015 by a working group consisting of member companies of Association for *Salacia* Promotion (ASP) and subsequently updated in 2018 (UMIN000033045, notification numbers using SR prepared in 2018: D272, D677, E204, E256, E428, E457, E478, E832, E843, E861, F58, F118, F236, F276, F332, F434, F683, F731, F815, F 1024, F1045, G120, G166, G247, G616, G833, G870, G1314, G1348, G1371, G1392, H166, H244, H319, H717, H754, H821, H871, H906, H938, H1168, H1213, H1305, H 1370, H1371, H1382, I61, I167, I244, I281, I436, I437, I438, I549, I588, I636, I661, I671). In addition, apart from ASP, SRs prepared by Taisho Pharmaceutical Holdings Co., Ltd. in 2018 (C408), by Seiko Co., Ltd. in 2018 (E417), by Asahi Bussan Co., Ltd. in 2022 (H357), and by Mierun Co., Ltd. in 2023 (I446), all of which evaluated the function of Salacia-derived salacinol to moderate the increase in postprandial blood glucose.

It has been five years since we prepared the SR of the suppressing effect of Salacia-derived salacinol on postprandial blood glucose, and since new studies may have been reported during that time, we decided to conduct this review.

<Objectives> (PRISMA 2020 #4)

The object of this review is to verify the functionality of Salacia-derived salacinol in suppressing postprandial blood glucose elevation based on literature information in accordance with the "Guidelines for Notification of FFC" issued from Consumer Affairs Agency (CAA).

<Methods>

Eligibility/Exclusion Criteria (PRISMA 2020 #5)

- Participants (P): Healthy adult volunteers with a fasting blood glucose level in the normal range or the boundary range (less than 126 mg/dL) are included. Those who are planning to become pregnant, expectant or nursing mothers, and breastfeeding women are excluded.
- Intervention (I): Intake the foods (tablets, granules, beverages, processed foods) containing Salacia-derived salacinol. The lower limit of Salacia-derived salacinol is 0.02 mg/dose.
- Comparison (C): Intake the foods not containing Salacia-derived salacinol.
- Outcome (O): The primary outcome will measure the effect on blood glucose levels after eating carbohydrates or carbohydrate-containing meals. Specifically, the postprandial blood glucose level and the area under the blood glucose curve (AUC) of postprandial blood glucose. Both outcomes will be evaluated comprehensively.
- Study design (S): Adopt randomized, quasi-randomized, and non-randomized controlled trials (parallel-group or crossover trials). Studies that do not meet the inclusion criteria, such as intervention trials without a placebo group, are excluded.

Information sources (PRISMA 2020 #6)

We will search the research articles using databases such as PubMed, Ichushi-Web (Japana Centra Revuo Medicina), Web of Science, The Cochrane Library (CDSR, CENTRAL, Protocols, Editorials, Special Collections, CCAs), and CINAHL. PROSPERO, ClinicalTrials.gov, UMIN-CTR, and ICTRP will be used as databases for clinical trial registries and systematic reviews. Each database will be searched for studies published from the first time it was opened or loaded to the date of the search. Proceedings of conferences (abstracts from academic conferences, etc.) and unpublished materials for which detailed collation is not possible are excluded, and original papers or research reports that sufficiently reflect the content of the research are adopted. Although arrangements will be made to collect gray literature, further collection will not be done if it is difficult to obtain, for example, if there is no response to an inquiry to the author. The search will be conducted by MM (an external collaborator, librarian) skilled in clinical research searches and with extensive experience in search operations in SR, who will develop the search strategy and conduct the search, and SS (another external collaborator, librarian) will be responsible for peer review of the search strategy. The peer review will be conducted using the PRESS (Peer Review of Electronic Search Strategy) checklist. Hand searches will be conducted by research reviewers A and B for Japanese-language literature not included in the database and for SR on Salacia-derived salacinol included in the Database for FFC. In addition, requotation from papers adopted as a result of the search will be conducted as necessary.

Selection process (PRISMA 2020 #8)

Reviewers A and B will independently conduct primary screening (abstract level) and secondary screening (text level) in paper selection. After that, the two of them will collate the papers, and the papers that do not match will be decided through consultation. If there will be still a disagreement, let reviewer C

decide. Systematic literature review tools such as Rayyan will not be used. Relevant articles will be screened and selected based on eligibility criteria. The language is unlimited, and in the case of a research report in a language that cannot be handled by reviewers, request a Japanese or English translation from a colleague of the reviewers who is familiar with the language, or use the translational services such as Google Translate, etc. To avoid heterogeneity, we will include papers with nearly identical PICOS and "moderate" or "low" risk of bias. However, if the period of intervention or the concentration of the component is significantly different, each of them should be divided into two parts and a sensitivity analysis should be conducted.

Data collection process (PRISMA2020 #9)

We will summarize the included literature, extract data, and organize by outcome. This work will be carried out independently by reviewers C and D, and any discrepancies will be resolved through consultation. If there is any further doubt, refer reviewer A for judgment. Systematic literature review tools such as Rayyan will not be used. As an inquiry to the author, if the data in the paper is described only graphs and the average value and standard deviation (error) are not indicated, or if the paper does not contain any description of concealment, dropout, or compliance, the research director will confirm by email to the corresponding author of the paper. However, if there will be no response from the author, or if the contact information will be unknown due to retirement, etc., we will state that fact on a separate sheet.

Data items (PRISMA 2020 #10a,b)

Based on the CAA's "Guidelines for Notification of FFC", we will extract and summarize data from selected studies. Specifically, "author name", "published journal", "title", "research design", "PICO or PECO", "setting", "subject characteristics", "intervention (type of functionally involved ingredient, intake amount, intervention (intake) period, etc.)", "control (placebo, do nothing, etc.)", "analysis method (intention-to-treat (ITT), full analysis set (FAS), per protocol set (PPS), etc.)", "primary outcome", "secondary outcome", "harms", "peer review", and "funding source". Postprandial blood glucose level will be set as the primary outcome at any or all of 30, 45, 60, 90, and 120 minutes after meal (carbohydrate) intake, and the maximum blood glucose level (mg/dL) is the highest blood glucose concentration at any time point. The AUC (mg·h/mL) for postprandial blood glucose shall be the value calculated by the trapezoidal method. In addition, summarize the study participant's age, height, weight, BMI, fasting blood glucose (mg/dL), insulin resistance index (HOMA-R), and HbA1c (%). If there will be any missing values, the principal investigator will confirm by e-mail to the corresponding author of the article. If not clear, they will be excluded from subsequent analyses.

Study risk of bias assessment (PRISMA 2020 #11)

The study risk of bias assessment will be conducted independently by reviewers A and B, who will discuss any disagreements, but if there are still difficulties, reviewer C will make a decision.

a) Risk of bias (RoB)

Evaluation of the RoB will follow the guidelines of the CAA. Specifically, (1) whether randomization is performed; (2) whether allocation is concealed; (3) whether the attributes of the participants are described; (4) whether the outcome assessors are described; (5) ITT, FAS, or PPS analysis; (6) whether incomplete outcomes are included; (7) whether selective outcomes are reported; (8) other biases) will be strictly evaluated by 8 items. Each item will be evaluated as "-1" if the bias will be "Yes", "Unclear", or "No description", and "0" if it will be "No". The summary of the RoB will evaluate based on the sum of each item, "low (0)" for 0 to -3, "moderate (-1)" for -4 to -6, and "high (-2)" for -7 or less. Studies with high bias will be excluded from the analysis because they may have a serious impact on the totality of evidence. Research in which a reviewer will be included as an author/participant will be evaluated by a person other than the relevant reviewer.

RoB assessment will be performed independently by reviewers A and B and any discrepancies will be resolved through consultation. If there will be any further doubt, let reviewer C decide. The matching rate and the κ coefficient will be calculated. The criteria for judging the degree of matching based on the value of the κ coefficient will be set as follows:

0.00 to 0.40	Poor agreement
0.41 to 0.60	Moderate
0.61 to 0.80	Good to fair
≥ 0.81	Excellent

b) Indirectness

Whether the adopted study matches the PICO of this review (indirectness) will be determined by the PICO that described in the adopted study and the PICO of this review ("Participants", "Intervention", "Comparison", and "Outcome"). If all will be in agreement, the score will be "low (0)"; if there will be minor deviations, the score will be "medium (-1)"; and if there will be major deviations, the score will be "high (-2)". Specifically, "medium (-1)" for a difference in one or two items in the PICO and "high (-2)" for three or more items.

c) Imprecision

Imprecision essentially means that the 95% Confidence Interval (95% CI), which indicates the accuracy of the conclusion, is large due to a small sample size or a small number of events. Evaluation methods will be defined as follows, with or without meta-analysis (MA), based on the number of participants and primary outcome. Studies with significantly lower 95% CI will be also assessed as imprecise.

<Number of participants>	
≥ 100	Accurate (0)
40 to 99	Slightly imprecise (-1)
≤ 39	Imprecise (-2)

d) Inconsistency

Inconsistency refers to the variability of results between studies. If MA is possible, inconsistency will be determined by heterogeneity tests and I^2 value based on effect estimates in MA. When MA is not possible, each outcome will be treated as a binary value of either significant ($p < 0.05$) effect (Positive (P)) or no significant effect (Negative (N)) in each study, and will be evaluated by setting clear criteria such as following; The level of consistency within each article will be calculated as a percentage. If the percentage of agreement is 50.0 to 59.9%, set "Inconsistency: high (-2)"; if 60.0 to 74.9%, set "medium (-1)"; and if 75.0 to 100%, set "low (0)". If there will be only one report, it shall be set as "high (-2)".

e) Publication bias (PRISMA 2020 #14)

To avoid publication bias, multiple databases will be searched, and authors will be confirmed when missing or unclear data are identified. Publication bias will be evaluated using Egger's test when MA is possible, and assigned as "low (0)" when not significant ($p > 0.1$) and "medium (-1)" when significant ($p < 0.1$); when MA is not possible or when only one report is adopted, and assigned as "high (-2)".

Effect measures (PRISMA 2020 #12)

Since the primary outcomes postprandial blood glucose (mg/dL) and AUC (mg·h/dL) are continuous variables, mean differences between groups will be summarized.

Synthesis methods (PRISMA 2020 #13a-f)

Pooling of included studies that will be PICOS-matched and of "moderate" or "low" RoB, and missing summary statistics will be not included. Individual study and pooled results will be tabulated and illustrated in forest plots. We will also use funnel plots to visually display publication bias. The mean difference (effect size) between the two groups is integrated to show the standardized mean difference (SMD). The pooling of studies will be performed using random effects models and will be performed by reviewer C using analysis programs EZR 1.61. To eliminate heterogeneity among the studies to be synthesized, subgroup analyses and/or meta-regression analyses will be performed. To assess the robustness of the synthesis results, we will conduct 1) MA using RCTs only, 2) MA excluding studies with extremely large sample sizes, and 3) MA segmenting studies by medium and low RoB.

Certainty assessment (PRISMA 2020 #15)

There is no standard for summarizing the totality of evidence in food. Therefore, regarding the certainty of the evidence in this SR, RoB, indirectness, imprecision, inconsistency, and the publication bias will be rated as "low (0)", "medium (-1)", and "high (-2)", respectively. If the sum of each item will be 0 or -1, then the certainty of evidence for an outcome will be evaluated as "High", -2 to -4 as "moderate", -5 to -7 as "low", and -8 or less as "very low".

high: There is strong confidence in the adequacy of the effect estimates to support the recommendation.

moderate: There is moderate confidence in the adequacy of the effect estimates to support the recommendation.

low: Confidence in the adequacy of the effect estimates to support the recommendation is limited.

very low: The adequacy of the effect estimates to support the recommendation can hardly be assured.

<Research organization>

Reviewer: Akifumi Nagatomo (AN, Morishita Jintan Co., Ltd.)

Kenji Ikeda (KI, FUJIFILM Corporation)

Eriko Kishino (EK, Tokyo Metropolitan Industrial Technology Research Institute)

Ruka Yugawa (RY, Morishita Jintan Co., Ltd.)

AN, KI, EK, and RY all have master's or doctoral degrees and have experience in SR preparation or training by SR professionals.

Collaborator: Hiroharu Kamioka (HK, Professor, Tokyo University of Agriculture)

Mari Makishi (MM, Librarian, Toho University)

Satoko Sayama (SS, Librarian)

<Author contributions>

AN: Principal investigator, Study quality assessment, Meta-analysis, Text writing

KI: Screening, Data collection, Study quality assessment

RY: Screening, Study quality assessment, Abstract writing

EK: Summarization

HK: Overall supervision

MM: Search strategy formulation, Search

SS: Peer review of search strategy

<Organization responsible for implementation>

Association for *Salacia* Promotion <http://www.salacia-association.jp/index.html>

<Conflict of interest>

This SR will be implemented mainly by members belonging to the Association for *Salacia* Promotion (ASP). Funding will be disbursed by the ASP. AN (Morishita Jintan Co., Ltd.), RY (Morishita Jintan Co., Ltd.), and KI (Fujifilm Co., Ltd.) are employees of member companies of the ASP. EK is a former employee of a member company of the ASP. External collaborators, HK and MM, will be provided with honoraria for their supervision and research collaboration.