



Bioneer A/S
Kogle Alle 2
2970 Hørsholm

GMO
J.nr. 2025-49311
Ref. micel
Den 2. februar 2026

Afgørelse om godkendelse af lokale 1D5, 1F5 og 110-O1-A07 til produktion med genetisk modificerede *Escherichia coli* K12 til fremstilling af Benzonase på Bioneer A/S, Kogle Allé 2, 2970 Hørsholm

1. Miljøstyrelsens afgørelse og vilkår

Miljøstyrelsen godkender hermed lokale 1D5, 1F5 og 110-O1-A07 til produktion af Benzonase med genetisk modificerede *Escherichia coli* K12, jf. lov om miljø og genteknologi¹ § 8, stk. 1.

Afgørelsen vedrører alene forhold, der er omfattet af godkendelse efter lov om miljø og genteknologi. Der er således ikke taget stilling til andre relevante tilladelser i henhold til miljøbeskyttelsesloven eller anden lovgivning.

Godkendelsen erstatter tidligere meddelte godkendelser. Godkendelsen samler de vilkår, der fremover skal gælde for produktion med genetisk modificeret *Escherichia coli* K12 i lokale 1D5 og 1F5 på Kogle Alle 2 og lokale 110-O1-A07 på Venlighedsvej 1, 2970 Hørsholm.

1.1 Afgørelsen meddeles på følgende vilkår:

A. Beliggenhed, indretning og drift

- A.1. Produktionsområdet til fremstilling af Benzonase ved brug af genetisk modificerede *Escherichia coli* K12 ligger hos Bioneer A/S, Kogle Alle 2 og Venlighedsvej 1, 2970 Hørsholm.
- A.2. Den samlede godkendelse af den genetisk modificerede *Escherichia coli* K12 og produktionen klassificeres i "klasse 1" jf. bilag 2 i bekendtgørelsen om indesluttet anvendelse².
- A.3. Til produktionen må kun anvendes den genetisk modificerede *Escherichia coli* K12 der er beskrevet i ansøgningen.

¹ Lov nr. 9 af 4. januar 2017 om miljø og genteknologi

² Bekendtgørelse nr. 225 af 19. marts 2009 om godkendelse af produktion med genetisk modificerede mikroorganismer.

- A.4. Produktionsudstyrets drift og vedligeholdelse skal være i overensstemmelse med de i ansøgningen anførte oplysninger og procedurer.

B. Udledningsbegrænsende foranstaltninger

- B.1. Flydende affald der indeholder levende produktionsorganismer, skal opsamles og autoklaveres eller overføres til godkendte affaldstønder via lukket pumpe og slangesystem, der afhentes og håndteres som klinisk risikoaffald.
- B.2. GMO-holdigt kontamineret ferment eller eventuelle fejlfermenteringer skal inaktiveres ved autoklaving inden bortskaffelse.
- B.3. Fast affald, der indeholder eller kan indeholde levende produktionsorganismer, skal opsamles i lukkede beholdere og opbevares i aflåst GMO-container, der afhentes og køres direkte til forbrænding efter godkendt ordning.

C. Sikkerhedsforanstaltninger til forebyggelse og imødegåelse af uønskede virkninger på miljø, natur og sundhed

- C.1. Produktionsanlægget skal indrettes, anvendes og vedligeholdes på en hensigtsmæssig måde, så spild og udslip forebygges.
- C.2. Ved udslip af genetisk modificerede produktionsorganismer til det ydre miljø skal virksomheden følge det i denne afgørelses afsnit 3.4.5 *Beredskab i forbindelse med udslip* nævnte procedurer vedrørende udslip af genetisk modificerede produktionsorganismer. Ændringer i proceduren skal forudgående godkendes af tilsynsmyndigheden.
- C.3. Ved udslip af genetisk modificerede produktionsorganismer til det ydre miljø skal virksomheden straks underrette tilsynsmyndigheden, Miljøstyrelsen. Der iværksættes efter aftale med tilsynsmyndigheden et måleprogram til at belyse uheldets omfang og konsekvenser forårsaget af produktionsorganismerne.

D. Virksomhedens egenkontrol

- D.1. Virksomheden skal notere temperatur og holdetid for hver autoklaving i logbog (driftsprotokol), for at sikre sporbarhed på korrekt autoklaving.
- D.2. Unormale driftsforhold noteres i logbog (driftsprotokol).
- D.3. Logbogen (driftsprotokollen) skal være tilgængelig for tilsynsmyndigheden.
- D.4. Virksomheden skal foretage kontrolanalyse iht. Bilag A, hvis det ikke kan fastslås at processpildevand er korrekt inaktiveret ved autoklaving.

E. Afgivelse af oplysninger til tilsynsmyndigheden

- E.1. Tilsynsmyndigheden kan bestemme, at der skal udføres kontrolmålinger, der dokumenterer effektiviteten af indeslutningsforanstaltningerne samt kontrolmålinger af indholdet af levende produktionsorganismer i spildevand, fast og flydende affald samt luftafkast. Udgifter hertil afholdes af virksomheden.
- E.2. Bioneer A/S skal forudgående underrette godkendelsesmyndigheden om væsentlige ændringer i områdets indretning og drift, samt udvidelser af produktionen i forhold til de oplysninger, der fremgår af den fremsendte ansøgning. Det bemærkes, at en ændring også eksempelvis indebærer nedlukning af lokaler eller ændring i brugen af lokaler. Godkendelsesmyndigheden tager derefter stilling til, om ændringen eller tilføjelsen kræver fornyet godkendelse, jf. § 15, stk. 2, i lov om miljø og genteknologi.
- E.3. Nye produktionsorganismer skal anmeldes skriftligt til Miljøstyrelsen i overensstemmelse med § 10 i bekendtgørelse om godkendelse af produktion med genetisk modificerede mikroorganismer³.

F. Tidsbegrænsning

- F.1. Godkendelsen gælder indtil 2. februar 2034
- F.2. Fornyelse af produktionsgodkendelsen skal meldes til Miljøstyrelsen senest 60 dage inden udløb af gældende afgørelse.

2. Redegørelse for sagen

Bioneer A/S (tidligere Biotechnologisk Institut) har siden den 1. juli 1987 været godkendt til at producere nuclease (nu Benzonase) ved anvendelse af genetisk modificeret *Escherichia coli* K-12.

Godkendelsen blev fornyet med afgørelse af 28. juni 1991. De nævnte godkendelser omhandlede virksomhedens tidligere adresse på Danmarks Tekniske Universitet (DTU), Lundtoftevej 100, 2800 Lyngby.

Bioneer A/S ansøgte den 4. januar 1999 om godkendelse til at fortsætte benzonaseproduktionen på den nye adresse Kogle Allé 2, Hørsholm. Selve produktionen var uændret og det benyttede anlæg var flyttet fra Kgs. Lyngby.

Efter besigtigelse af produktionsanlægget og de lokaler, hvori produktionen foregår, godkendte Skov- og Naturstyrelsen med sin afgørelse af 25. maj 1999 den videre produktion i de nye lokaler.

Produktionsanlægget blev udskiftet med et nyt, tilsvarende anlæg i 2006. Det nye

³ BEK nr. 225 af 19/03/2009

anlæg havde samme arbejdsvolumen (max. 50 L), som det hidtil anvendte produktionsanlæg, hvilket vil sige, at produktionens størrelse var uændret for hver batch. Produktionsproces og produkt var ligeledes uændret, og der blev ikke foretaget ændringer i henhold til udledningsbeskyttende foranstaltninger og bortskaffelse af affald. Skov- og Naturstyrelsen meddelte derfor, at en ny godkendelse ikke var nødvendig.

Afgørelsen fra 1999 var tidsbegrænset, og Miljøstyrelsen, som havde overtaget genteknologiområdet, fornyede den derfor med sin afgørelse af 22. september 2008.

I forbindelse med godkendelsen afholdt Miljøstyrelsen og Rudersdal Kommune en fælles besigtigelse af produktionsområdets indretning og drift den 3. september 2008.

Afgørelsen fra 2008 var tidsbegrænset. Bioneer A/S ansøgte d. 23. september 2016 om fornyet godkendelse af produktionsfaciliteter og genetisk modificeret *Escherichia coli* K12 til fremstilling af Benzonase. I forbindelse med denne godkendelse besøgte Miljøstyrelsen den 10. oktober 2016 virksomheden, hvorefter godkendelsen blev fornyet.

Bioneer A/S anmeldte d. 24. januar 2020 Miljøstyrelsen om væsentlige ændringer i produktionsanlæg til produktion med genmodificeret *Escherichia coli* K12 til fremstilling af Benzonase på Bioneer A/S beliggende Kogle Alle 2, 2970 Hørsholm.

Miljøstyrelsen traf afgørelse d. 6. marts 2020 om tilføjelse af anlæg til produktion på Bioneer A/S beliggende Kogle Alle 2, 2970 Hørsholm.

Bioneer A/S anmodede d. 9. juli 2020 Miljøstyrelsen om hævning af fermenteringsloft til produktion med genmodificeret *Escherichia coli* K12 til fremstilling af Benzonase på Bioneer A/S beliggende Kogle Alle 2, 2970 Hørsholm.

Miljøstyrelsen gav accept d. 18. november 2020 til hævning af fermenteringsloft på Bioneer A/S beliggende Kogle Alle 2, 2970 Hørsholm.

Bioneer A/S adspurgte d. 16. september 2021 Miljøstyrelsen om ændring i affaldshåndtering af processpildevand fra produktionen.

Bioneer A/S ansøgte d. 26. juni 2025 om fornyelse af produktionsgodkendelse til produktion med genmodificerede *Escherichia coli* K12 til fremstilling af Benzonase på Bioneer A/S beliggende Kogle Alle 2, 2970 Hørsholm.

Afgørelsen af 20. december 2016 var tidsbegrænset til 1. januar 2026, Miljøstyrelsen foretog derfor en besigtigelse af faciliteterne d. 27. august 2025 som led i fornyelse af godkendelsen.

Under besigtigelsen udtrykte Bioneer A/S behovet for en ny affaldshåndteringsprocedure der ville fungere som tillæg til den eksisterende affaldshåndteringsprocedure.

Det blev aftalt at Bioneer A/S skulle fremsende yderligere oplysninger til Miljøstyrelsen ang. håndtering og transport af tønder med GMO-affald.

Miljøstyrelsen efterspurgte d. 22. oktober 2025 Bioneer A/S om opdateret procedure for affaldshåndtering.

Bioneer A/S fremsendte d. 22. oktober 2025 yderligere informationer angående ny affaldshåndteringsprocedure.

Bioneer A/S fremsendte d. 19. november 2025 redegørelse, plantegning samt Arbejdstilsynets afgørelse for nye produktionsfaciliteter på Venlighedsvej, der ønskes tilføjet til fornyet godkendelse af produktion.

Miljøstyrelsen fremsendte d. 26. november 2025 partshøring på afgørelse til Bioneer A/S.

Miljøstyrelsen kontaktede d. 16. december 2025 Bioneer A/S, da Miljøstyrelsen ikke havde modtaget svar på partshøring inden for frist for tilbagemelding d. 12. december 2025.

Bioneer A/S fremsendte d. 17. December 2025 og d. 8. januar 2026 svar på partshøring med kommentarer og overstregninger til Miljøstyrelsen.

Miljøstyrelsen fremsendte d. 15. januar 2026 Afgørelse om godkendelse af lokale 1D5, 1F5 og 110-O1-A07 til produktion med genetisk modificerede *Escherichia coli* K12 til fremstilling af Benzonase på Bioneer A/S, Kogle Allé 2, 2970 Hørsholm, til høring hos Rudersdal Kommune.

Miljøstyrelsen fremsendte d. 2. februar 2026 den endelig afgørelse til Bioneer A/S. Ydermere blev afgørelsen offentliggjort på Miljøstyrelsens hjemmeside.

3. Begrundelse for afgørelsen

Ifølge lov om miljø og genteknologi § 8, stk. 1 må produktion, hvor der anvendes genetisk modificerede organismer, ikke påbegyndes uden godkendelse fra Miljøstyrelsen. Afgørelsens vilkår er fastsat med hjemmel i § 16 i lov om miljø og genteknologi samt § 7 i bekendtgørelse om godkendelse af produktion med genetisk modificerede mikroorganismer⁴.

Bekendtgørelse om godkendelse af produktion med genetisk modificerede mikroorganismer fastsætter nærmere regler for Miljøstyrelsens sagsbehandling af godkendelse af produktion ved indesluttet anvendelse. Dette indebærer ifølge bekendtgørelsens § 4, stk. 1 en samlet godkendelse af den genetisk modificerede mikroorganisme og produktionsanlægget.

Miljøstyrelsen har foretaget en vurdering af virksomhedens ansøgning efter Bekendtgørelse om godkendelse af produktion med genetisk modificerede mikroorganismer. Bioneer A/S opfylder kravene til ansøgning, jf. § 5, stk. 1. Virksomheden har gennemført en vurdering af de miljø-, natur- og sundhedsmæssige risici, og Miljøstyrelsen vurderer, at denne er udført fagligt korrekt, jf. § 3, stk. 1.

Miljøstyrelsen har under iagttagelse af ovenstående bestemmelser og ansøgningen foretaget en vurdering af følgende punkter.

3.1. Produktionsområdets beliggenhed, indretning og drift

3.1.1. *Beliggenhed*

Bioneer A/S søger om tilladelse til anvendelse af GMO i produktionsøjemed i virksomhedens produktionslokaler 1D5 og 1F5 beliggende Kogle Alle 2, samt lokale 110-O1-A07 beliggende Venlighedsvej 1, 2970 Hørsholm.

3.1.2. *Beskrivelse af produktionsområdets indretning*

Anlægget på Kogle Allé

Produktionsområdet omfatter lokale 1F5 og 1D5, hvor produktionslokale 1F5 er indrettet med to fermenteringstanke.

I produktionslokalet er der ikke åbent gulvafløb, og vasken er udstyret med lukkeanordning. I lokale 1F5 er der etableret yderligere en teknisk beskyttelsesforanstaltning, idet dørtrinet er hævet ca. 1 cm over gulvets niveau således, at ca. 350 L væske kan tilbageholdes. Denne mængde væske skal sammenholdes med et kulturvolumen på 50 L i produktionen.

⁴ Bekendtgørelse nr. 225 af 19. marts 2009 om godkendelse af produktion med genetisk modificerede mikroorganismer.

Anlægget på Venlighedsvej

Produktionsområdet omfatter lokale 110-O1-A07, hvor produktionsområdet er indrettet med 1 fermenteringstank til produktion.

I produktionslokalet er der ikke åbent gulvafløb, og vasken er udstyret med lukkeanordning. I fermenteringslokalet 110-O1-A07 er der etableret yderligere en teknisk beskyttelsesforanstaltning, idet døren mellem rum 110-O1-A07 og 110-O1-A05 (supportrum) er spærret med en stormflodssikring, der holdes lukket under produktionsaktiviteter i tilfælde af større spild. Rummet kan herved indeholde hele produktionsvolumenet.

Det er således Miljøstyrelsens vurdering, at Bioneer A/S' produktionsområde er indrettet passende til produktion af Benzonase med genmodificeret *Escherichia coli* K12.

3.1.3. Beskrivelse af produktionsområdets drift

Tilrettelæggelse af produktionen

Produktionsprocessen består af følgende trin:

1. Forkultur, der består af 100-400 ml medium, podes med frysekultur og opdyrkes.
2. Forkultur overføres til fermenteringstank (50L kulturvolumen)
3. Fermentering startes og beluftes under omrøring
4. Produktion af produkt initieres
5. Enzymproduktet høstes ved filtrering, opkoncentreres og dialyseres ved diafiltrering.

Forventet kulturomfang af mikroorganismer

De tre fermenteringstanke har et maksimalt volumen på 50L hver.

Udledning fra virksomheden og egenkontrol

Produktionen sker ved brug af nyt og moderne fermenteringsudstyr, hvor alle processer overvåges per computer. Desuden sker der en løbende manuel overvågning af processen i produktionslokalet, hvor det sikres, at alt forløber planmæssigt.

Enzymet høstes ved filtrering, idet der benyttes to filtreringssystemer til høst og opkoncentrering af produktet. Første system, hvor produktionsorganismen skal filtreres fra, indeholder filtre med 0,2 µm porestørrelse. Filtratet herfra ledes til det andet system, hvor produktet koncentrerer og diafiltreres ved brug af ultrafiltre med nominel molekylvægtsgrense på 10.000 Dalton. Samlet er udstyret bygget op som et lukket system. Der kontrolleres for lækage ved at cirkulere buffer gennem systemet med de tryk og strømningshastigheder, som vil blive anvendt under selve høsten.

Test af HEPA-filter i produktionslokale 1F5 og 110-O1-A07 gennemføres 1 gang om året af eksternt firma.

Påvisnings- og identifikationsmetode

Kolonier af produktionsorganismen danner lyse klaringszoner ved udpladning på methyl-green agarplader og røde kolonier ved udpladning på McConkey agarplader. Desuden er det karakteristisk, at stammen kræver lysin for at kunne vokse. Et minimalt dyrkningsmedium med og uden tilsat lysin kan benyttes til denne test. Se Bilag A punkt 2.

3.1.4. Transport

Transport af GMO-materiale i et ikke klassificeret område foregår i mærkede, lukkede, brudsikre beholdere.

Tønder til affald desinficeres udvendigt med ethanol inden de overflyttes til en tøndevogn med efterfølgende overlevering til godkendt transportør. Tønderne mærkes med korrekt GMO-skiltning, inden de forlader produktionslokalet.

Det er Miljøstyrelsens vurdering, at transporten således er forsvarlig.

3.1.5. Miljøstyrelsens vurdering af indeslutningsforanstaltningerne

Miljøstyrelsen har vurderet de enkelte trin i fremstillingsprocessen, herunder de indeslutningsforanstaltninger, virksomheden har etableret. Styrelsen vurderer, at virksomheden har udarbejdet procedurer og sikkerhedsanordninger, der begrænser risikoen for spild og udslip af den genetisk modificerede produktionsorganisme.

3.2. Beskrivelse af produktionsorganismen

Donor, vektor, vært og inserts

Donor:

Serratia marcescens er en gram negativ bakterie tilhørende Enterobacteriaceae familien. Den er en klasse 2 organisme, der kan forårsage luftvejsinfektioner, urinvejsinfektioner samt inficere sår og blodbane. *Serratia marcescens* er en human patogen (opportunistisk), som er ansvarlig for 1-5% af de infektioner, der optræder i forbindelse med hospitalsindlæggelser (nosocomial infections). Isolater af pathogene *Serratia marcescens* udskiller både enzym og toxin, som medvirker i infektionsforløbet. Der er anvendt et velkarakteriseret DNA-fragment fra donororganismen til konstruktion af produktionsorganismen.

Vektor:

Nuclease genet (nuc) er klonet i vektoren pBR322. pBR322 plasmidet er velkendt og har længe været brugt til kloning i *E. coli* systemer. Det anvendte plasmid indeholder resistenskassetter for ampicillin.

Vært:

Stammen *E. coli* K-12 er defekt i mindst 3 cellevægsfaktorer og de manglende cellevægsfaktorer forhindrer en kolonisering af tarmen. Den mistede evne til kolonisering betyder, at *E. coli* K-12 stammer mangler et naturligt habitat.

Den mistede evne til kolonisering skyldes kromosomale deletioner og er dermed stabil/kan ikke revertere til vildtypen. *E. coli* danner ikke sporer eller andre strukturer, der kan overleve lang tid i naturen.

Inserts:

Nuklease-genet (nuc) er oprindeligt isoleret fra en genbank bestående af partielt skårne EcoRI-fragmenter af *Serratia marcescens* genomet, som var klonet i *E. coli* ved hjælp af vektoren pUN121. Efterfølgende er et 1364 basepar fragment, som indeholder genet for *Serratia marcescens* nuklease (Benzonase), indsat i pBR322 plasmidet.

Endelig produktionsorganisme

Produktionsorganismen er en genetisk modificeret *E. coli* K-12, der ved hjælp af plasmidet pBR322 (vektoren) har fået overført genetisk materiale fra bakterien *Serratia marcescens* (donororganismen). Det genetiske materiale koder for nukleasen. Produktionsorganismen er uændret i forhold til tidligere godkendelser.

Produktionsorganismen er resistent overfor ampicillin, og ved antibiotikabehandling af mennesker og dyr (ampicillin og beslægtede antibiotika) kan produktionsorganismen under disse specielle forhold opnå en forlænget opholdstid, dog uden at det leder til en egentlig kolonisering af tarmen.

3.3. Virksomhedens klassifikation af produktionen

Bioneer A/S beskriver at produktionen kan foretages i GMO risikoklasse 1, med begrundelse at der benyttes en genetisk modificeret organisme som i forvejen er vurderet og godkendt til at niveau 1-indeklutning er tilstrækkelig, samt Bioneer A/S har påvist sikker brug af organismen siden 1987.

Virksomheden har klassificeret produktionen i klasse 1, jf. bilag 2 i bekendtgørelse om godkendelse af produktion med genetisk modificerede mikroorganismer.

Miljøstyrelsen verificerer, at produktionsaktiviteten følger de generelle principper for god mikrobiologisk produktionspraksis, og at indretningen og driften er i overensstemmelse med de indeklutnings- og beskyttelses-foranstaltninger, der er fastsat for produktionsaktiviteter i klasse 1, jf. bilag 4 om generelle principper og relevante indeklutnings- og beskyttelsesforanstaltninger i bekendtgørelse om godkendelse af produktion med genetisk modificerede mikroorganismer.

3.4. Udledningsbegrænsende foranstaltninger og beredskab i forbindelse med uheld

3.4.1. Rengørings- og udledningsbegrænsende foranstaltninger

Høst og opkoncentrering foretages i et lukket system. Fermenteringstanken forbindes via høstkarret med høstsystemet, og kulturen pumpes ad flere omgange over i en 20 liters stålbeholder, hvor cellesuspensionen koncentrerer efterhånden, som mediet filtreres fra. Produktet vaskes og koncentrerer ved ultrafiltrering i det

næste system, og diafiltreres derefter med buffer. Produktet koncentrerer ved ultrafiltrering i det næste system, og diafiltreres derefter med buffer.

Desinfektion og rensning af produktionsanlæg og høstsystem påbegyndes umiddelbart efter brug. Fermenteringstanken påfyldes vand, og der tilsættes NaOH til en slutkoncentration 0,1 M.

Denne opløsning pumpes rundt i det lukkede system bestående af fermenteringstank—høstfilterceller og anvendes til ”grov-rensning” af systemet. Herefter kan fermenteringstank og høstsystem adskilles. Fermenteringstanken fyldes med vand (neutraliseres), hvorefter vand og rester af kultur steriliseres ved 121°C i 60 minutter. Prøvetagningsventil, drænventil, omrøreraksel og filteret på afgangsluften steriliseres ved dampning. Gennemført rengøringsprocedure dokumenteres for hver batchfermentering i udstyrslog nr. UL5.

Den mikrobielle kultur, som efter høst befinder sig i et 20 liters stålkar med tætsluttende låg, inaktiveres ved autoklavering (121°C i 60 minutter). Høstsystemet desinficeres med 0,1 M NaOH (eller andet valideret desinfektionsmiddel) og adskilles, hvorefter alle dele, bortset fra selve filtercellerne, autoklaveres.

Alle spildvæsker fra processen opsamles i lukkede beholdere og inaktiveres ved autoklavering eller overføres til godkendte affaldstønder der afhentes af godkendt transportør som kliniske risikoaffald. Al transport af udstyr/spildvæsker fra fermenteringsrum til autoklave eller til transportør, foregår i lukkede beholdere, der er desinficeret på ydersiden og placeret på dertil indrettet rullebord/vogn. Kontrol af korrekt udført autoklavering foretages inden udledning af det inaktiverede (autoklaverede) processpildevand til kloak.

Der testes for tilstedeværelse af levedygtige organismer fra fermenteringsprocessen inden videre oprensning. Fejlfermenteringer (f.eks. fermentering, hvor der konstateres kontaminering med andre mikroorganismer eller fermentering med utilstrækkelig vækst) afbrydes, når fejlen er konstateret.

Ved fejlproduktioner, hvor kontaminering opdages efter høst og ekstraktion af produktet, vil affald fra høsten blive behandlet som efter en sædvanlig produktionsfermentering. Hvis der konstateres kontaminering under høst, gennemføres en del af høstprocessen således, at kulturen kan sendes til autoklavering i en lukket stålbeholder, og resten af høstsystemet kan desinficeres efter sædvanlig procedure. Høstfiltrene vil i så fald blive underkastet en ekstra desinfektionsbehandling med et middel, som er effektivt over for den kontaminerende organisme.

Hvis kontamineringen er så kraftig, at den konstateres før høst, inaktiveres indholdet af fermenteringstanken in situ ved autoklavering (121°C i 60 minutter) efter tilsætning af et overskud af skumdæmper. Inaktivering af kulturen direkte i tanken er en indeslutningsforanstaltning, der foretrækkes frem for at pumpe indholdet af tanken over i en affaldstank, der efterfølgende autoklaveres.

3.4.2. Driftforstyrrelser

Produktionen sker ved brug af nyt og moderne fermenteringsudstyr, hvor alle processer overvåges per computer. Desuden sker der en løbende manuel overvågning af processen i produktionslokalet, hvor det sikres, at alt forløber planmæssigt.

3.4.3. Luft

Produktionslokalet/fermenteringslokalet 1F5 har separat udsugning, idet luftafkastet fra lokalet (inkl. luftafkast fra LAF-bænk) føres gennem et HEPA filter og direkte til en skakt i lokale 1F3 med afkast til tag. Test af HEPA-filter i produktionslokale 1F5 gennemføres 1 gang om året af eksternt firma. Luftafkastshøjden over jorden er ca. 8 m (højde på taghætte/afkast på tag).

Der er selvstændig reguleret rumventilation i rum 110-O1-A07, hvor luftudtaget føres gennem HEPA filter og med afkast direkte til tag. Test af HEPA-filter er gennemført efter installation. Damp fremføres fra dampgenerator i rum 110-O1-A01 til fermenteringsrum 110- O1-A07.

3.4.4. Spildevand

Alle spildvæsker fra processen, der udgør ca. 200 liter, opsamles i lukkede beholdere og inaktiveres ved autoklaving eller overføres til godkendte beholdere, der afhentes af godkendt transportør som klinisk risikoaffald. Al transport af udstyr/spildvæsker fra fermenteringsrum til autoklaven foregår i lukkede beholdere, der er desinficeret på ydersiden og placeret på dertil indrettet rullebord/vogn. Kontrol af korrekt udført autoklaving foretages inden udledning af det inaktiverede (autoklaverede) processpildevand til kloak.

3.4.5. Beredskab i forbindelse med udslip

I tilfælde af, at der opstår uheld eller lækage, som resulterer i udslip af GMO-materiale, skal spildet indskrænkes for at forhindre spild til ikke-klassificerede områder. Ved mindre spild benyttes passende materiale til at opsamle væsker og området desinficeres. Affald bortskaffes som klinisk risikoaffald.

Ved større spild opsamles væske til beholdere og autoklaveres eller til godkendte affaldstønder, der afhentes som klinisk risikoaffald. Området rengøres med desinfektionsmidler.

Ved udslip til det ydre miljø (uden for den primære og sekundære zone) skal uheldet forsøges indskrænkes, hvis muligt, og nærliggende kloak afløb skal forsøges blokeret. Passende materiale skal anvendes til at opsamle udslippet før det pakkes som klinisk risikoaffald og sendes til destruktion. Der gives besked til den nærmeste leder og driftschefen. Udslip anmeldes til Rudersdal Kommune og tilsynsmyndigheden, Miljøstyrelsen.

3.5. Resumé af virksomhedens risikovurdering

E. coli bakterier findes normalt i tarmsystemet hos varmblodede dyr, og arten er almindelig hos mennesker. For hovedparten af *E. coli* stammerne er der tale om en fredelig sameksistens, men patogene varianter forekommer. *E. coli* danner endotoxin, også kaldet lipopolysaccharid (LPS), et molekyle der udløser stærke immunrespons i mennesker og dyr. Ved produktion af rekombinant proteiner er endotoxin generelt uønsket og produktet testes gerne for fravær af endotoxin. *E. coli* K-12 stammer danner ikke toksiner. *Escherichia coli* K-12 stammer betragtes som sikre organismer, og de har længe været anvendt indenfor forskning og til produktion af rekombinante proteiner. Referencer til risikoanalyser for *E. coli* K-12 stammer beskriver de ikke udgør nogen risiko for mennesker og dyr.

Stammen *E. coli* K-12 er defekt i mindst 3 cellevægsfaktorer og de manglende cellevægsfaktorer forhindrer en kolonisering af tarmen. Den mistede evne til kolonisering betyder, at *E. coli* K-12 stammer mangler et naturligt habitat. Den mistede evne til kolonisering skyldes kromosomale deletioner og er dermed stabile/kan ikke revertere til vildtypen. Den anvendte recipientorganisme bærer et muteret *lysA*-gen og er således ikke i stand til selv at syntetisere L-lysin, hvilket gør den mindre konkurrencedygtig overfor naturligt forekommende bakterier.

Det benyttede plasmid, pBR322, er et non-konjugativt plasmid og det indeholder ingen mobiliseringsgener. Overførsel af genetisk materiale til andre mikroorganismer (horizontal gene transfer) vil kunne forekomme, dels som optagelse af nøgent DNA, dels via mobiliserende aktivitet fra naturligt forekommende mikroorganismer. Optagelse af nøgent DNA (natural transformation) vurderes kun at ske med en meget lav hyppighed. Den endelige GMM udskiller nuklease, hvilket begrænser tilstedeværelsen af frit plasmid. Overførsel af vektor plasmid via celle-celle forbindelse (konjugation) vurderes at ske med lav hyppighed. Her skal den endelige GMM først erhverve et konjugativt element, hvorefter dette konjugative element skal co-konjugere den benyttede vektor eller dele heraf.

Donororganismen *Serratia marcescens* er en gram negativ bakterie tilhørende *Enterobacteriaceae* familien. Den er en klasse 2 organisme, der kan forårsage luftvejsinfektioner, urinvejsinfektioner samt inficere sår og blodbane. *Serratia marcescens* er en human patogen (opportunistisk), som er ansvarlig for 1-5% af de infektioner, der optræder i forbindelse med hospitalsindlæggelser (nosocomial infections). Isolater af pathogene *Serratia marcescens* udskiller både enzym og toxin, som medvirker i infektionsforløbet. Der er anvendt et velkarakteriseret DNA-fragment fra donororganismen til konstruktion af produktionsorganismen.

Produktionsorganismen vil kun overleve i kort tid i naturlige miljøer. For miljøer indeholdende ampicillin eller beslægtede antibiotika kan produktionsorganismen i en kort periode have en vækstmæssig fordel (produktionsorganismen er ampicillinresistent). Imidlertid er mange andre naturligt forekommende bakterier ligeledes resistente overfor ampicillin, så disse vil efterfølgende

udkonkurrere produktionsorganismen, som dels mangler adhæsionsfaktorer, og som dels har et vækstkrav for aminosyren L-lysin. Der kan ikke forventes egentlig etablering af organismen udenfor laboratoriemiljøet. Der vurderes ikke at indtræde skadelige virkninger i tilfælde af udslip. Produktions-organismen vurderes at være uden skadelig virkning på mennesker, dyr og miljø.

Den endelige klassificering (trin 1):

Der er ved gennemgang af recipientorganisme, donororganisme, vektor og insert ikke konstateret forhold, som betinger en højere klassificering end Klasse 1. *E. coli K-12* er en sikker organisme, der er indsat et veldefineret DNA-fragment indeholdende et gen med en velkendt og uskadelig funktion, og der er benyttet et plasmid med ampicillin resistens, som allerede forekommer udbredt i de i tilfælde af udslip berørte miljøer. Flere faktorer mindsker risikoen for skadelige virkninger: Produktionsskala, uddannelsesniveau, laboratorier/udstyr samt krav om en strikt produktionsprotokol. I produktionsmæssig sammenhæng er der tale om en lille skala, idet fermenteringen foregår i en 50 liter fermentor. Produktionen varetages af veluddannet personale og der anvendes udstyr og lokaler som er dedikerede til formålet. Den producerede nuklease anvendes som hjælpestof i den farmaceutiske industri, og alle fermenteringer udføres helt ensartet ifølge en gennemarbejdet protokol under GMP-lignende forhold. Sandsynligheden for alvorlige uheld vurderes derfor som ringe. I de over 35 år, som produktionsorganismen hidtil har været anvendt til produktion af Benzonase, er der ikke konstateret uheld, der har haft betydning for hverken mennesker og miljø.

Den endelige klassificering (trin 2):

En fornyet gennemgang og vurdering af produktionsorganismen til brug for fremstilling af Benzonase (*Serratia marcescens* nuklease) under betingelser svarende til indeslutningsniveau 1 har ikke afsløret forhold, som udgør en risiko for mennesker, dyr eller det omgivende miljø.

Det vurderes at:

1. Produktion af Benzonase (*Serratia marcescens* nuklease) ved brug af den ovenfor beskrevne genetisk modificeret *E. coli K-12* stamme kan endeligt klassificeres til Klasse 1.
2. Produktion af Benzonase (*Serratia marcescens* nuklease) kan foregå uden yderligere indeslutnings- og kontrolforanstaltninger i de af Bioneer beskrevne lokaler og med de af Bioneer beskrevne arbejdsprocedurer, idet arbejdet udføres under genteknologisk Klasse 1 forhold.

På baggrund af ovenstående har virksomheden udført en miljø-, natur- og sundhedsmæssig risikovurdering af produktionsaktiviteten i overensstemmelse med § 3, stk. 1 i bekendtgørelse om godkendelse af produktion med genetisk modificerede mikroorganismer. Vurderingen er udført efter bekendtgørelsens procedurer for udarbejdelse af en risikovurdering og omfatter en samlet vurdering i forhold til produktionsaktivitetens omfang, karakter og det ydre miljø, jf. bekendtgørelsens bilag 3 om principper for risikovurdering.

Miljøstyrelsen kan verificere, at udarbejdelsen af risikovurderingen er i overensstemmelse med bekendtgørelsens bilag 2 og 3, og styrelsen finder, at risikovurderingen fører til en korrekt klassifikation af aktiviteten.

3.6. Miljøstyrelsens overordnede vurdering

På baggrund af ovenstående vurderer Miljøstyrelsen, at Bioneer A/S opfylder de fornødne krav til indretning og sikkerhedsforanstaltninger, således at der kan meddeles tilladelse til produktion af Benzozase med genetisk modificerede *Escherichia coli K12* på Kogle Alle 2 og Venlighedsvej 1, 2970 Hørsholm efter lov om miljø og genteknologi § 8, stk. 1.

På denne baggrund giver Miljøstyrelsen tilladelse til produktion af Benzozase med genetisk modificerede *Escherichia coli K12* på Bioneer A/S Kogle Alle 2 og Venlighedsvej 1, 2970 Hørsholm på betingelse af, at afgørelsens vilkår overholdes.

4. Klagevejledning

Produktionsafgørelsen efter § 8 i lov om miljø og genteknologi kan påklages til Miljø- og Fødevareklagenævnet, jf. § 34 i lov om miljø og genteknologi.

Klagefristen er 4 uger fra den dag, afgørelsen er meddelt, jf. § 31 i lov om miljø og genteknologi. Ved annoncering regnes klagefristen fra annonceringsdatoen. Hvis klagefristen udløber på en lørdag, søndag eller helligdag, forlænges klagefristen til den følgende hverdag. Afgørelsen bekendtgøres ved elektronisk annoncering den 2. februar 2026. En klage anses for indgivet, når den er tilgængelig for myndigheden.

Følgende er klageberettigede:

- Afgørelsens adressat
- Enhver, der har en individuel, væsentlig interesse i sagens udfald
- Berørte kommunalbestyrelser
- Sundhedsstyrelsen
- Danmarks Naturfredningsforening
- Danmarks Sportsfiskerforbund
- Danmarks Fiskeriforening Producent Organisation
- Forbrugerrådet Tænk
- Arbejderbevægelsens Erhvervsråd

En klage skal sendes via Klageportalen, som kan tilgås via Nævnenes Hus' forside: <https://naevneneshus.dk/>. Man logger på med MitID, hvorefter man anvender selvbetjeningsløsningen. Klagen vil indledende blive behandlet af Miljøstyrelsen. En klage er indgivet, når den er tilgængelig for Miljøstyrelsen på Klageportalen. Ved indgivelse af klage, skal der betales et gebyr på 900 kr. for borgere og 1.800 kr. for virksomheder, organisationer og offentlige myndigheder.

Miljø- og Fødevareklagenævnet afviser klager, der kommer uden om Klageportalen, hvis der forinden ikke er ansøgt om og bevilliget "fritagelse for brug af Klageportalen". Hvis du ønsker at blive fritaget for at bruge Klageportalen, skal du sende en begrundet anmodning til Miljøstyrelsen. Miljøstyrelsen videregiver

herefter til anmodning til Miljø- og Fødevareklagenævnet, som herefter træffer afgørelse om, hvorvidt din anmodning kan imødekommes.
Efterfølgende kommunikation om klagesagen skal ske ved anvendelse af digital selvbetjening.

Med venlig hilsen



Mie Cecilie Lyngsie
GMO
+45 40 14 26 75
micel@mst.dk

Kopi af afgørelse er sendt til:

Sundhedsstyrelsen
Danmarks Naturfredningsforening
Danmarks Sportsfiskerforbund
Danmarks Fiskeriforening Producent Organisation
Forbrugerrådet Tænk
Arbejderbevægelsens Erhvervsråd
Rudersdal Kommune

Bilag A

Retningslinjer for kontrolanalyse af processpildevand og identifikationsmetoder for Bioneer A/S

Der stilles følgende krav til udtagning og undersøgelse af prøverne:

1. Der udtages prøver fra processpildevand, iht. vilkår D.4, hvis der er opstået driftsproblemer i forbindelse med autoklaving der kan medføre at processpildevand ikke er inaktiveret korrekt. Processpildevandet tilbageholdes indtil der foreligger resultat der bekræfter korrekt inaktivering. Alternativt overføres processpildevand til godkendte beholdere og afhentes som klinisk risikoaffald af godkendt transportør.
2. Kontrollen med udledning er baseret på den genetisk modificerede produktionsorganisme. Der måles derfor for indhold af produktionsstamme *E. coli* K12.
3. Følgende identifikationsmetoder benyttes til karakterisere korrekt inaktivering.
 - Udpladning på methyl-green agarplader, hvor produktionsorganismen danner lyse klaringszoner.
 - Udpladning på McConkey agarplader, hvor produktionsorganismen danner røde kolonier.
 - Udpladning på minimalt medie med og uden tilsat lysin, hvor produktionsorganismen kun vil vokse på plader med tilsat lysin.