

Nel 1323 la troviamo in possesso di Cassano Doria, il quale probabilmente la riconosceva dal Marchese di Monferrato, cui veniva confermata da Carlo IV nel 1355.

Ritorna alla Repubblica di Genova, che la acquista nel 1384 da Violante, figlia di Brancaleone Doria, e l'anno successivo da altri Doria coeredi dalla Violante; onde troviamo che nel 1395 era castellano di Lerma, per la Repubblica, un Adriano Scorza di Voltaggio e che a guardia del castello vi stavano gli uomini di Parodi. Si ha, inoltre, che qualche anno prima, nel 1339, il Comune di Genova vendeva il luogo ad un Antonio Grillo; e nell'anno 1414 un Ludovico ed un Cattaneo Grillo lo rivendono ad un Francesco Spinola, procuratore di Ottobono Spinola, suo padre.

Da tale epoca la signoria di Lerma si conserva nella famiglia Spinola, che ne riceve più tardi le investiture del Marchese di Monferrato e poi dai Duchi di Mantova.

Fra gli Spinola, signori di Lerma, sono degni di menzione il già citato Francesco che nel 1421 aiutò il Duca di Milano a scacciare i Fregoso da Genova, e divenne famoso per le sue imprese, come risulta da un'iscrizione del suo sepolcro nella chiesa di San Domenico in Genova; un Battista, capitano di armata, parimenti ricordato da una lapide; e finalmente Luca Spinola che nel 1499 riedificò il castello; ed era di tanta autorità che gli Adorni, cacciati da Genova, ricorsero a lui per aiuto a ritornare in patria e ad ottenere il principato della Repubblica.

Nel 1528 sostarono una notte a Lerma i capitani francesi Nontejeau e Villerche, i quali con duemila fanti scelti e cinquanta cavalli, si erano partiti da Alessandria alla volta di Genova per impadronirsi con un colpo di mano di Andrea Doria, che da Francia era passato ai servigi di Spagna.

Nel 1542 Andrea Doria ottenne dal Duca di Mantova che agli uomini di Lerma fossero conservati gli antichi privilegi, e nel 1545 lo stesso Doria compone le differenze insorte fra i sudditi della Repubblica di Genova e gli uomini di Lerma e Casaleggio.